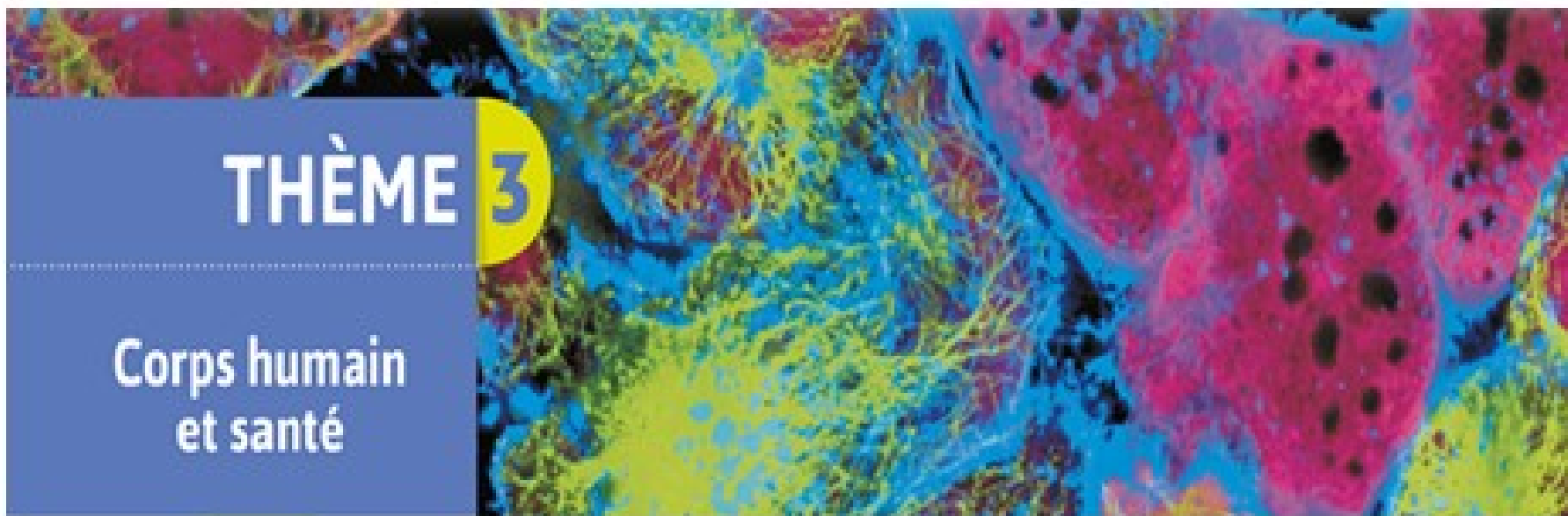


# THÈME 3

Corps humain  
et santé



# De quoi dépend notre santé ?

Notre environnement

Notre comportement



Philippe Geluck

Le hasard

Notre patrimoine génétique

## Etude de 3 maladies

# LA DRÉPANOCYTOSE, JAMAIS ENTENDU PARLER ?

POURTANT  
CHAQUE ANNÉE  
EN ILE-DE-FRANCE,  
200 BÉBÉS NAISSENT  
ATTEINTS PAR  
CETTE MALADIE  
GÉNÉTIQUE GRAVE

**FAITES-VOUS  
DÉPISTER !**

Pour tout savoir, tapez CIDD sur Paris.fr

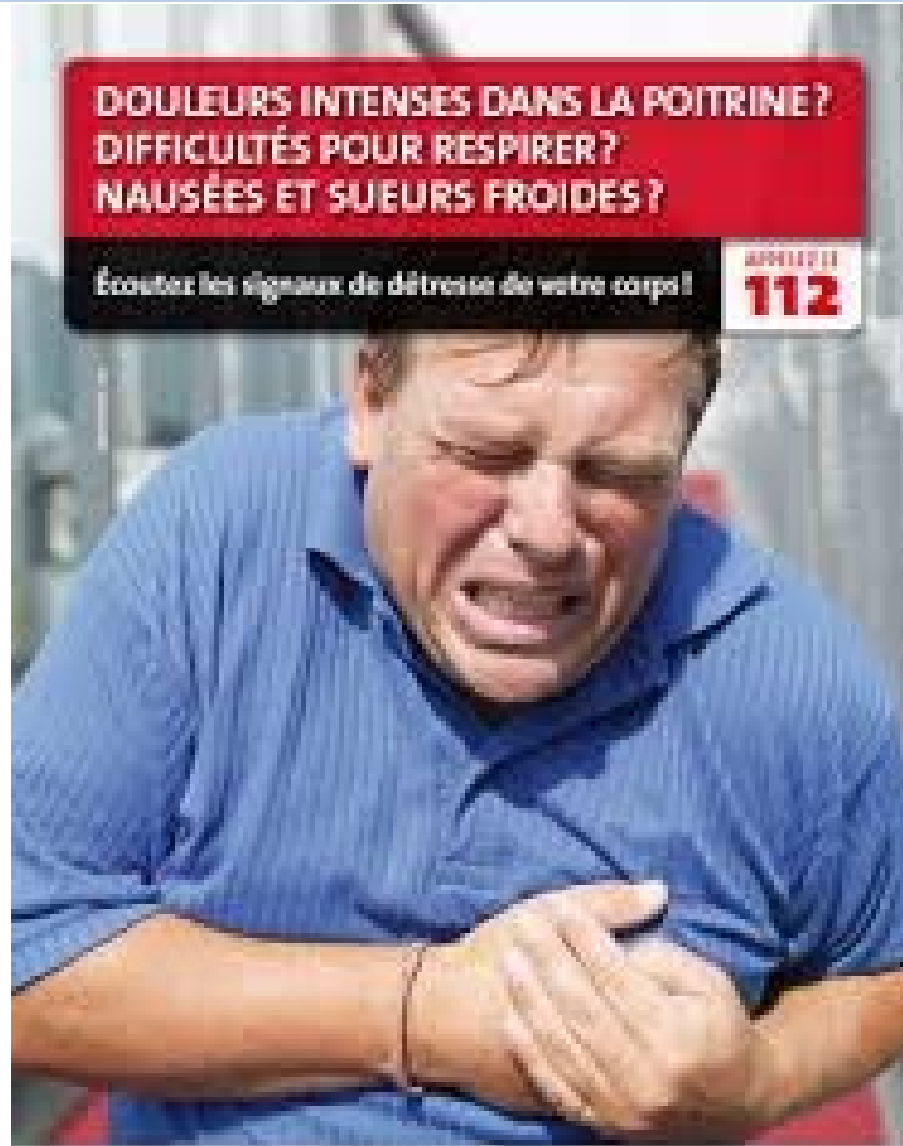


# Etude de 3 maladies

**DOULEURS INTENSES DANS LA POITRINE?  
DIFFICULTÉS POUR RESPIRER?  
NAUSÉES ET SUEURS FROIDES?**

Écoutez les signaux de détresse de votre corps!

APPELEZ LE  
**112**



L'infarctus du myocarde est une urgence.  
Il faut agir vite.  
Plus d'informations sur [www.112.ch](http://www.112.ch)



112  
Le numéro d'urgence suisse  
pour tous les services  
d'urgence.

# Etude de 3 maladies



# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

# Détermination de la composante génétique d'une maladie

- Dorothy Andersen (1901-1963) (ci-contre) est une pédiatre américaine connue pour ses travaux sur la mucoviscidose. Elle réalise entre autre une description détaillée des multiples symptômes de la maladie et participe à l'élaboration d'un test permettant de la diagnostiquer.
- Elle participe également à une étude épidémiologique, menée à New York entre 1938 et 1945 visant à calculer le risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.
- 31 familles ayant un enfant atteint de mucoviscidose participent à cette étude. Sur les 58 frères et sœurs de ces enfants atteints, 13 sont également malades.
- Or, à cette époque et dans l'état de New York, 1 enfant sur 2500 seulement naît atteint de la maladie.
- On calcule donc le risque relatif de la façon suivante :



$$\text{Risque familial relatif} = \frac{\text{Risque d'être atteint quand on a un frère ou une sœur atteint(e) de la maladie}}{\text{Risque dans la population générale}} = \frac{13/58}{1/2500} = 560$$

**b** Exemple de calcul du risque familial relatif dans le cas de la mucoviscidose.

# Détermination de la composante génétique d'une maladie

Risque familial relatif

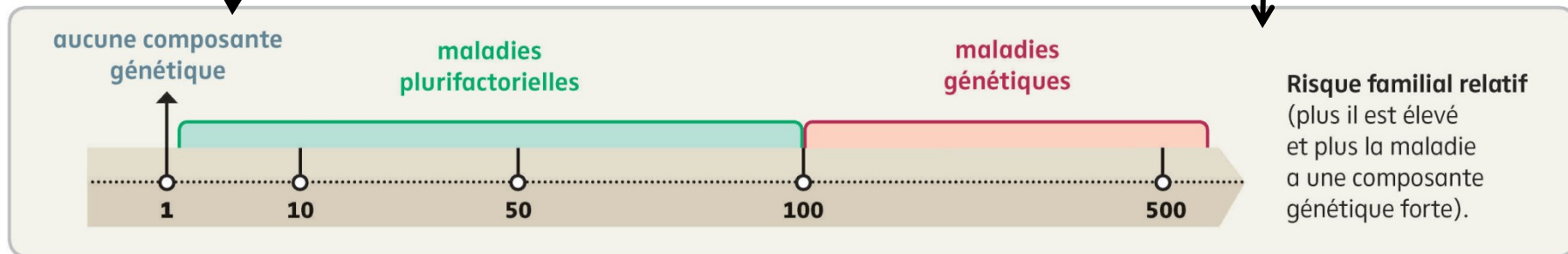
=

Risque d'être atteint quand on a un frère ou une sœur atteint(e) de la maladie

Risque dans la population générale

Cancer du sein (1 à 10)  
Infarctus du myocarde (2 à 7)

Mucoviscidose (560)  
Drepanocytose (plus de 500)



## d Interprétation du risque familial relatif en épidémiologie.

Une maladie multifactorielle est une maladie qui a des composantes génétiques et environnementales.



# Chapitre : Patrimoine génétique et santé

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

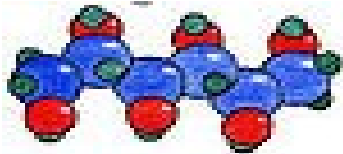
**II] Un exemple de maladie génétique : la drépanocytose**

**Génotype** =  
ensemble des allèles d'un individu



**Phénotype** =  
ensemble des caractères observables d'un individu

**moléculaire**

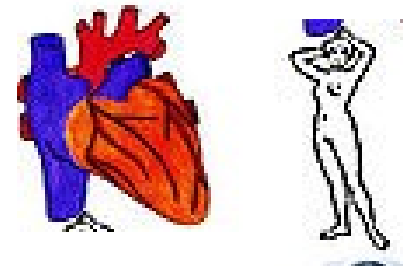


*protéine*

**cellulaire**



**macroscopique**



# Chapitre : Patrimoine génétique et santé

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

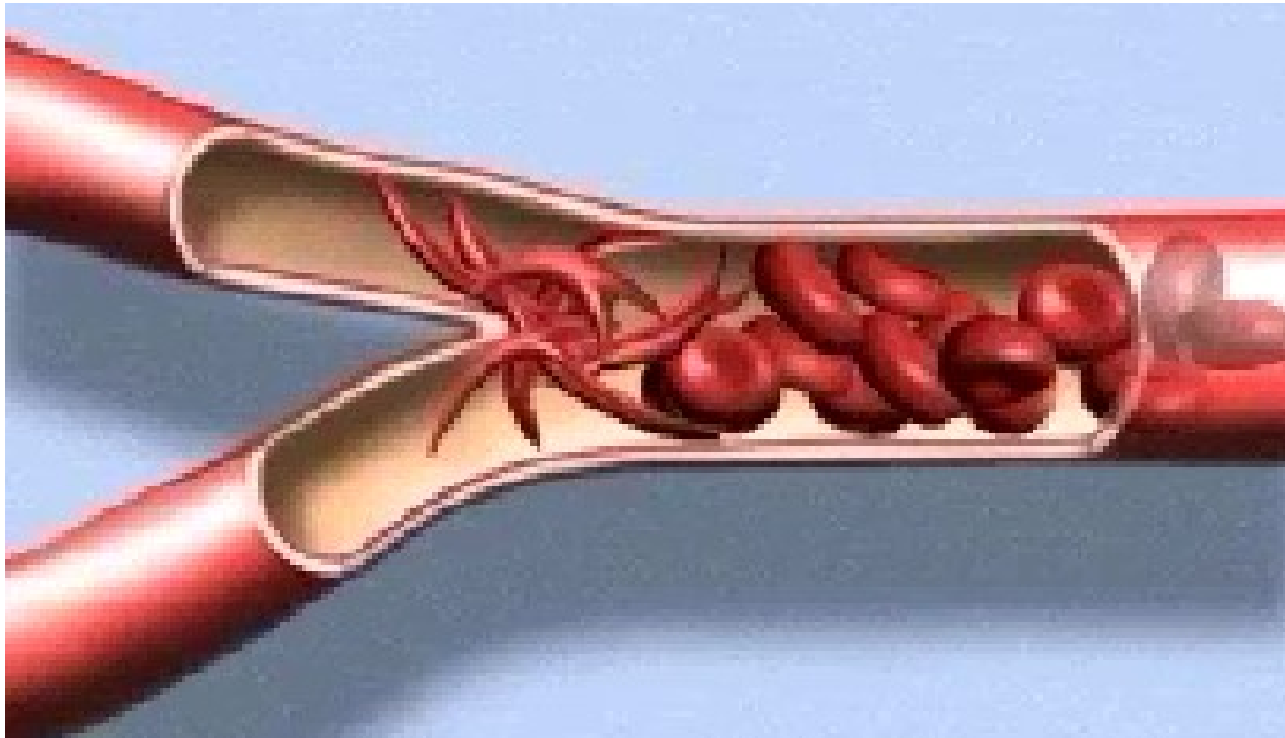
**II] Un exemple de maladie génétique : la drépanocytose**

**A. Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles**

## Phénotype macroscopique

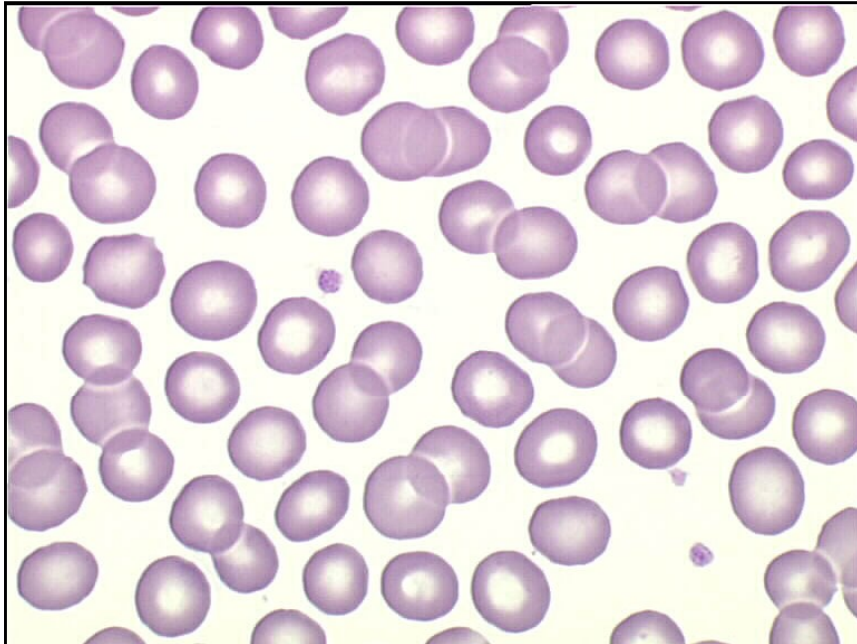
- Anémie
- Articulations douloureuses
- Essoufflement
- Fatigue

# Le phénotype macroscopique

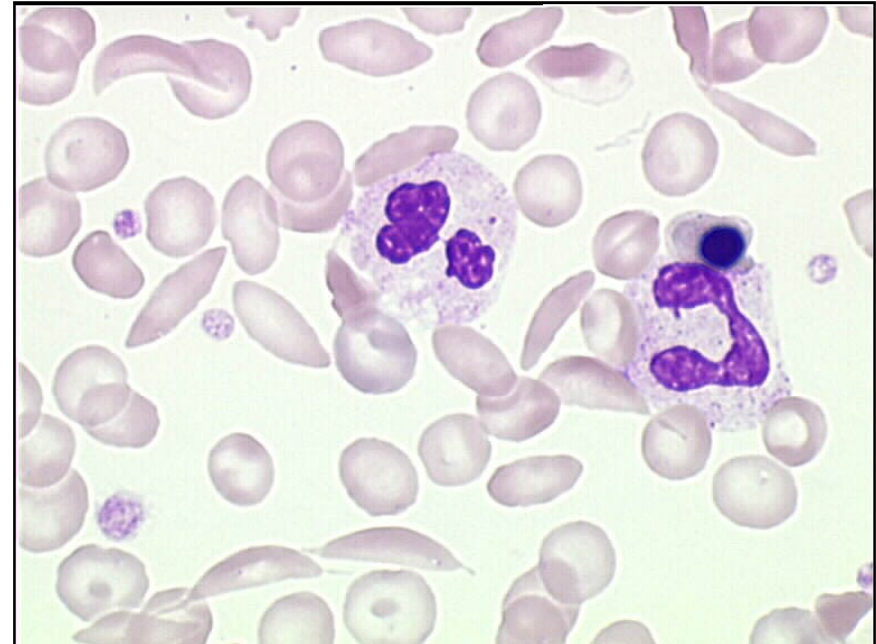


- Problèmes circulatoires

# Le phénotype cellulaire



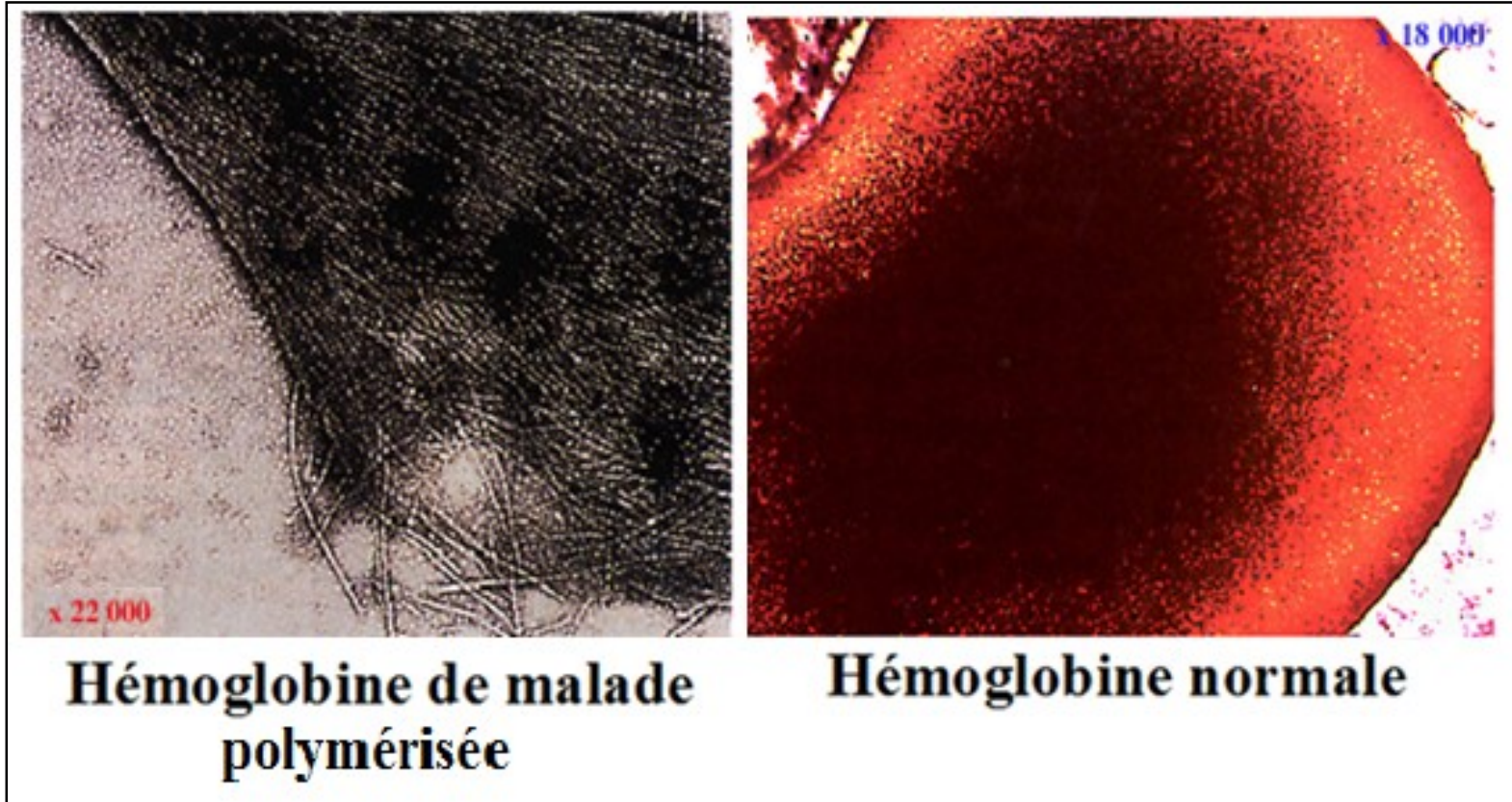
Frottis anguin d'un individu sain



Frottis sanguin d'un individu atteint

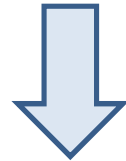
- Globules rouges déformés (forme de **faucille**)

# Le phénotype moléculaire



- Hémoglobine **polymérisée** sous forme de fibres

**Phénotype moléculaire** : hémoglobine polymérisée



**Phénotype cellulaire** : déformation et fragilisation des hématies



**Phénotype macroscopique** : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses, anémie.



# Chapitre : Patrimoine génétique et santé

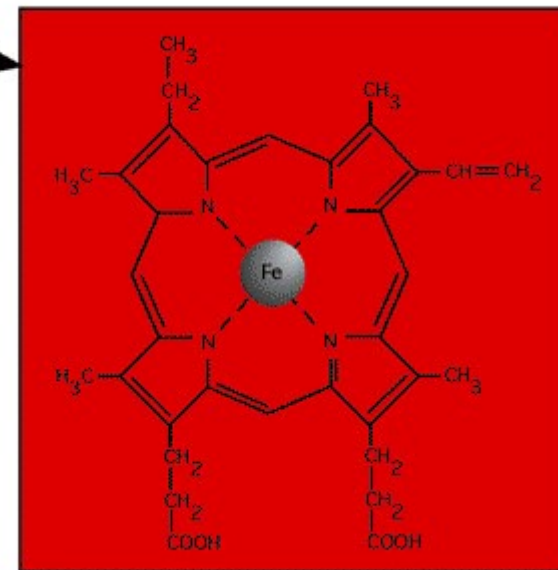
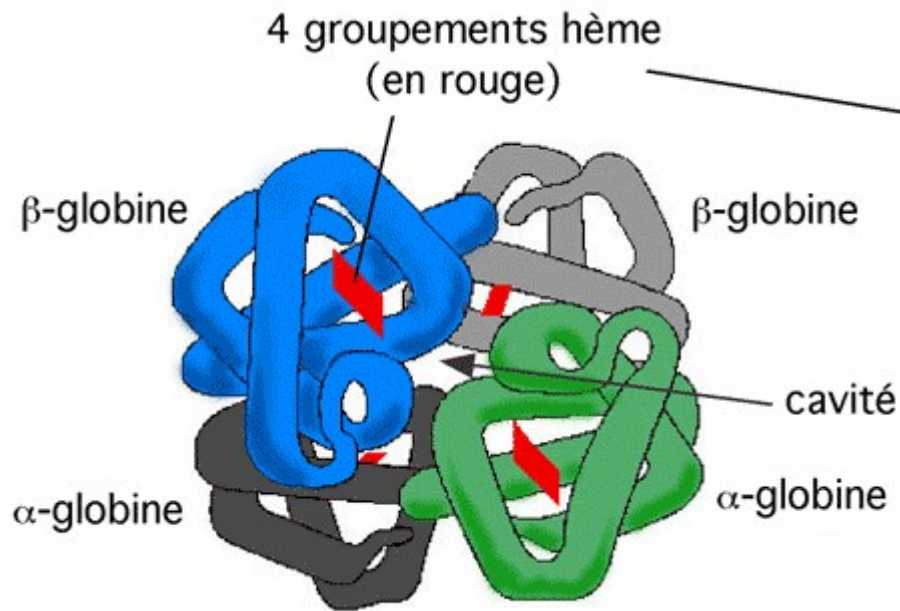
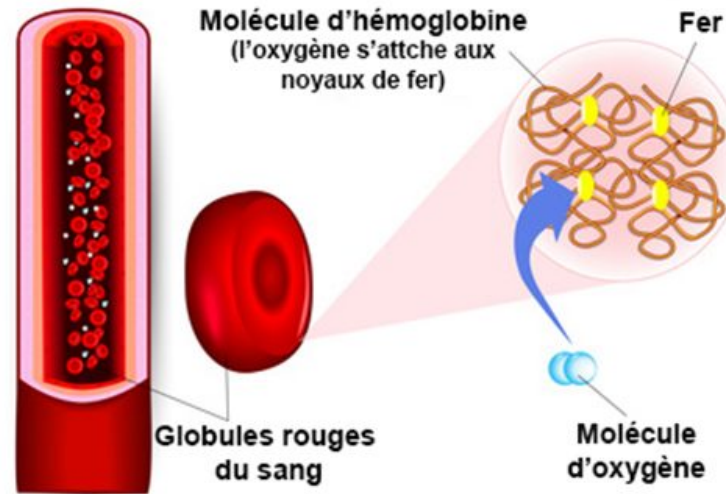
## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Un exemple de maladie génétique : la drépanocytose

### A. Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

### B. Le déterminisme génétique de la drépanocytose

# Hémoglobine



## DREPANOCYTOSE

Comparaison du gène de la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène

The screenshot shows a multiple sequence alignment window. On the left is a control panel with a tree view containing 'Traitement', 'Identités', 'betacod.adn', and 'drepcod.adn'. The main window displays the alignment. At the top, positions 1, 10, and 20 are marked. A red box highlights a vertical column at position 6, where the sequence 'betacod.adn' has a 'G' and 'drepcod.adn' has a 'T'. The text 'Alignement multiple d' is visible in blue.

Sequence	1	10	20
betacod.adn	GTGCACCTGACTCCTGAGGAG		
drepcod.adn	GTGCACCTGACTCCTGAGGAG		

## DREPANOCYTOSE

Comparaison la chaîne bêta de l'hémoglobine chez un individu sain et chez un individu drépanocytaire avec Anagène

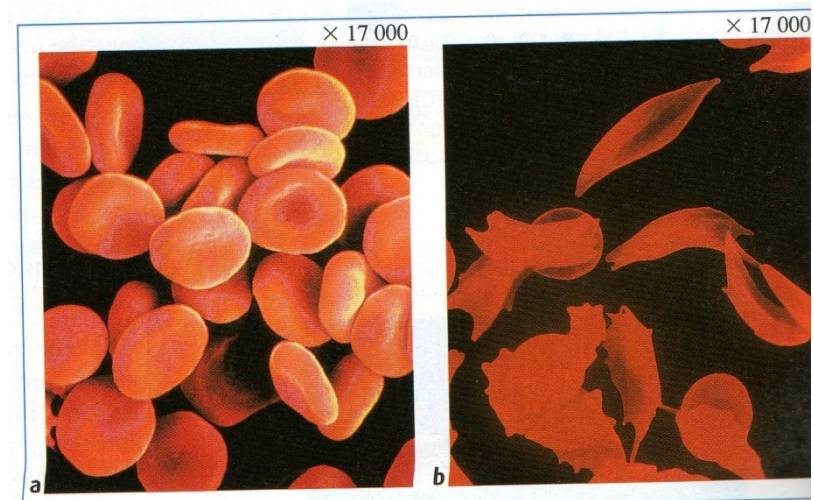
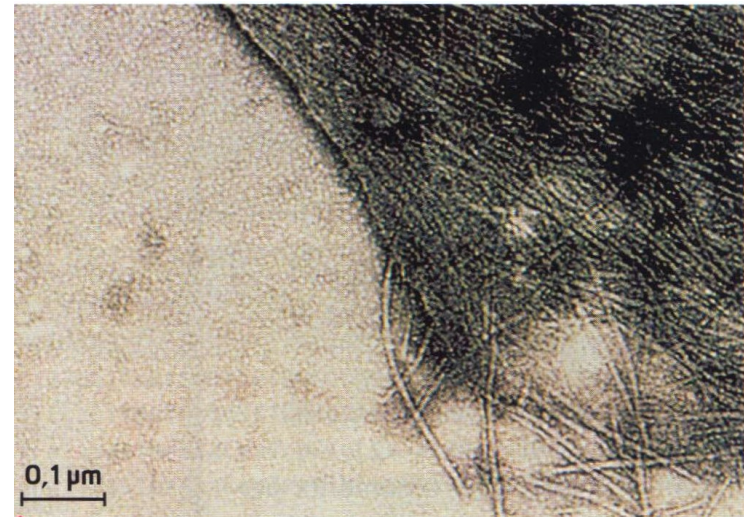
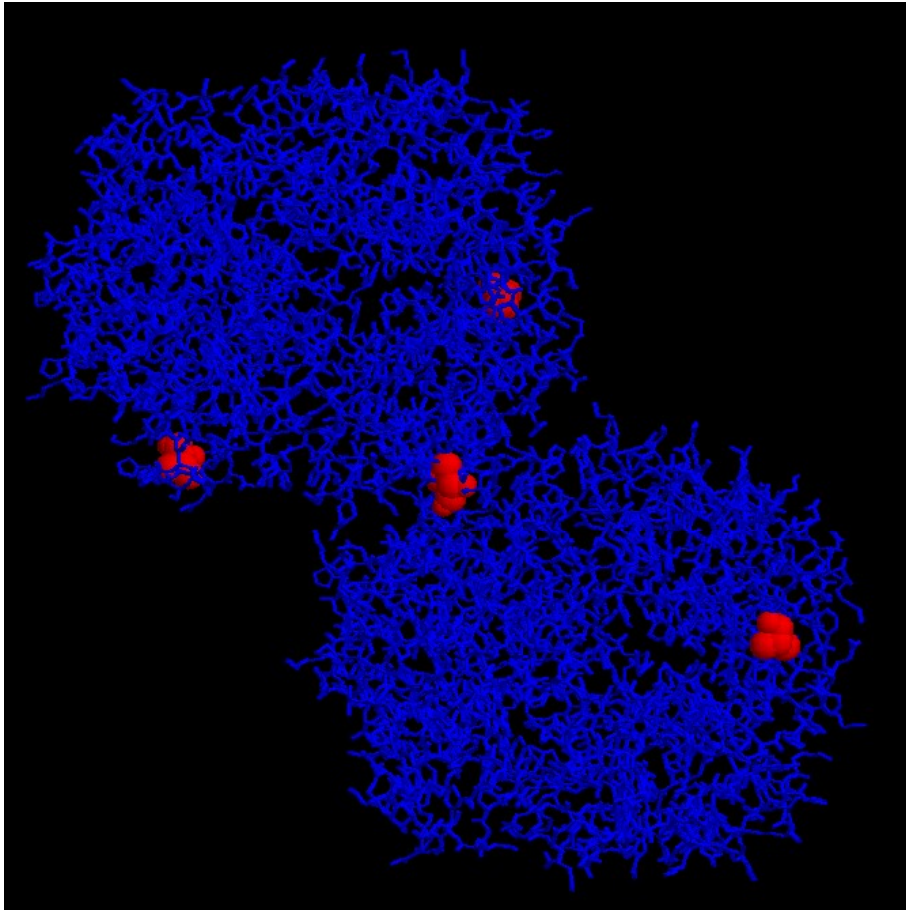
The screenshot shows a multiple sequence alignment window with the following content:

	1	5	10
	!	!	!
Traitement	0	0	0
Identités	0	0	0
betacod.pro	ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaVal		
drepcod.pro	- - - - - Val- - - - -		

The alignment shows a substitution of Valine (Val) for Glutamic acid (Glu) at position 6 in the sickle cell sequence (drepcod.pro). A red box highlights this substitution. The normal sequence (betacod.pro) has ValHisLeuThrProGluGluLysSerAlaVal, while the sickle cell sequence (drepcod.pro) has dashes for most positions and Val- for the sixth position.

# DREPANOCYTOSE

## Polymérisation des hémoglobines S chez un individu malade



**Génotype** : Adénine17 ↔ Thymines17



**Phénotype moléculaire** : Glutamate 6 ↔ Valine 6



**Phénotype cellulaire** : déformation et fragilisation des hématies



**Phénotype macroscopique** : problèmes circulatoires, difficultés d'oxygénation des organes, crises douloureuses et anémie.

**Séquence de nucléotides d'un gène**



**Séquence d'acides aminés et structure 3D d'une protéine**



**Phénotype cellulaire**



**Phénotype macroscopique**

**génotype** =  
ensemble des allèles d'un individu



**Phénotype** =  
ensemble des caractères observables d'un individu



# Chapitre : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Un exemple de maladie génétique : la drépanocytose

### A. Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

### B. Le déterminisme génétique de la drépanocytose

### C. La transmission héréditaire de la drépanocytose

## Conventions d'écriture du phénotype et du génotype

génotype → S'écrit entre ( )

Cellule diploïde → Les deux allèles sont séparés par deux barres ou 2 traits de fraction symbolisant 2 chromosomes homologues

**Ex: gène codant pour la protéine CFTR**

**$m^+$  : allèle normal dominant**

**$m$  : allèle morbide récessif**

**$(m//m)$  : homozygote** pour le gène  
phénotype malade [malade]

**$(m^+ // m)$  : hétérozygote** pour le gène  
phénotype non malade [non malade]

**$(m^+ // m^+)$  : homozygote** pour le gène  
phénotype non malade [non malade]

## Génotype et phénotype dans le cas de la drépanocytose

Génotype	Phénotype
(A//A)	sain
(A//s)	sain
(s//s)	malade

**Porteur sain**

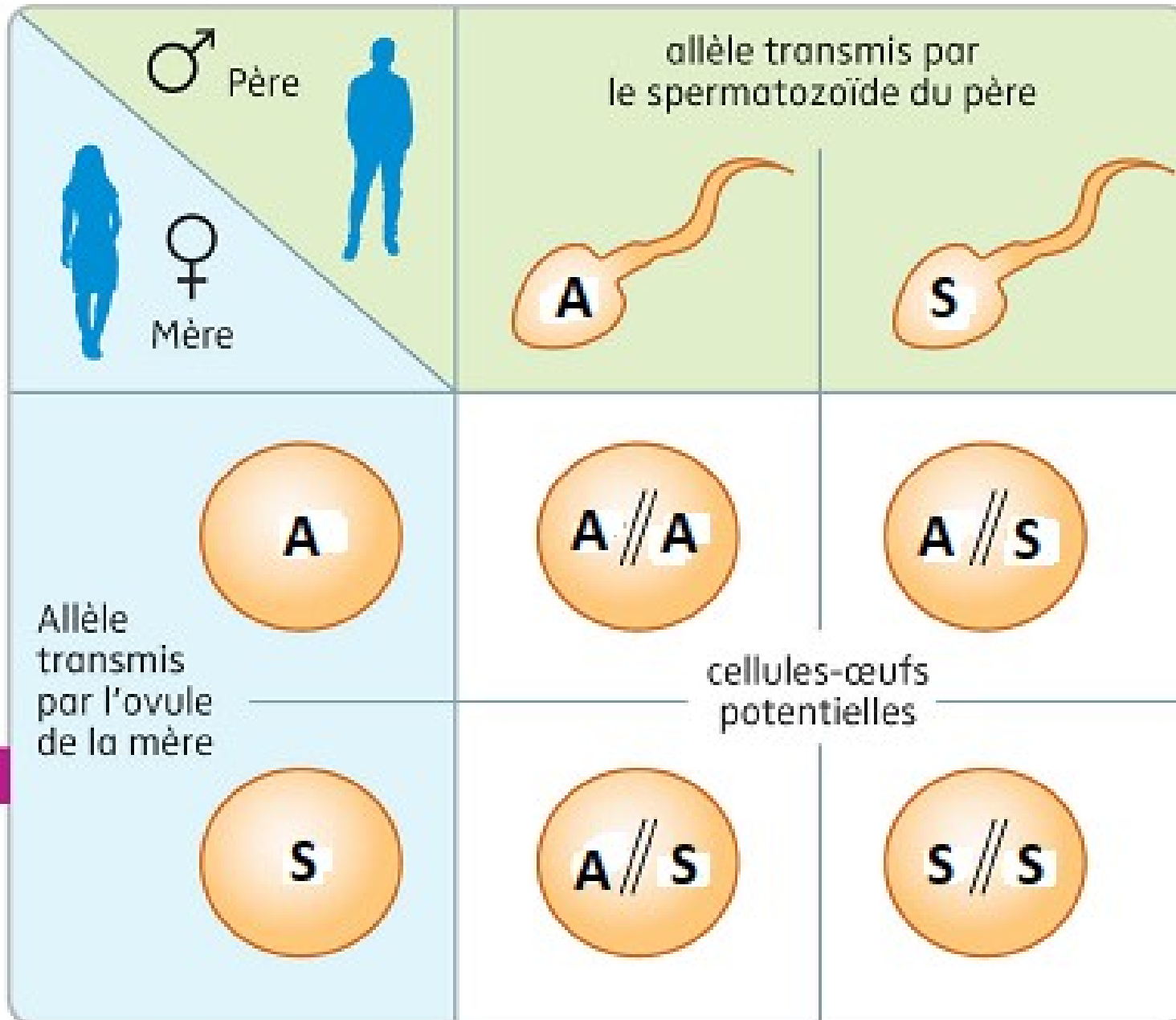
A = allèle sain  
s = allèle délétère

**maladie monogénique**

**maladie autosomale**

**maladie récessive**

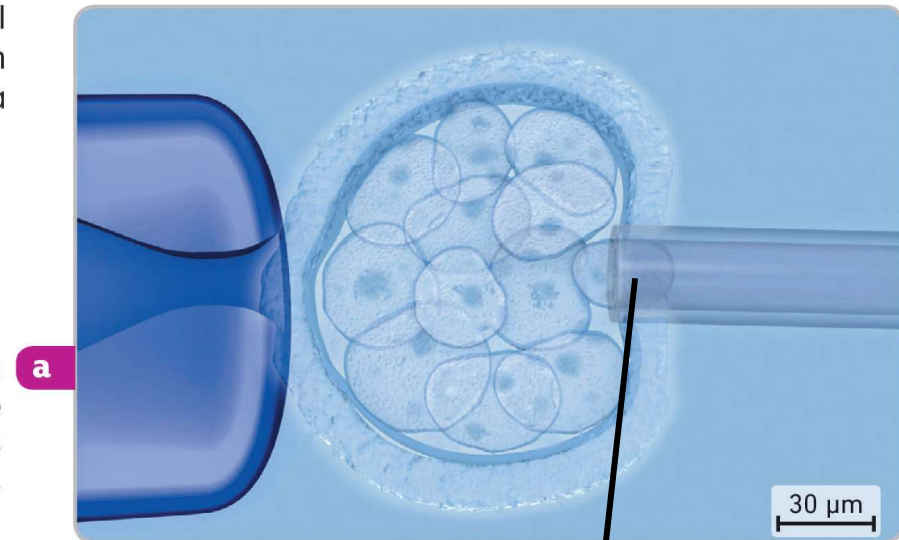
# Tableau de fécondation



# Le DPI = diagnostique pré-implantatoire

- Le DPI est encadré très strictement par la loi de **bioéthique**. Il est uniquement autorisé si un couple a un risque élevé (environ 25 à 50 %) de transmettre une maladie **grave** et **incurable** à sa descendance.

Photographie du prélèvement d'une cellule d'embryon obtenu par FIV afin de réaliser un dépistage génétique de la **mucoviscidose**. Seuls les embryons non porteurs des mutations recherchées seront réimplantés.



- Prélèvement d'une cellule de l'embryon
- **Séquençage** du gène afin de déterminer les allèles présents chez l'embryon

# Chapitre : Patrimoine génétique et santé

## I] Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II] Un exemple de maladie génétique : la drépanocytose

### A. Le phénotype de la drépanocytose aux différentes échelles

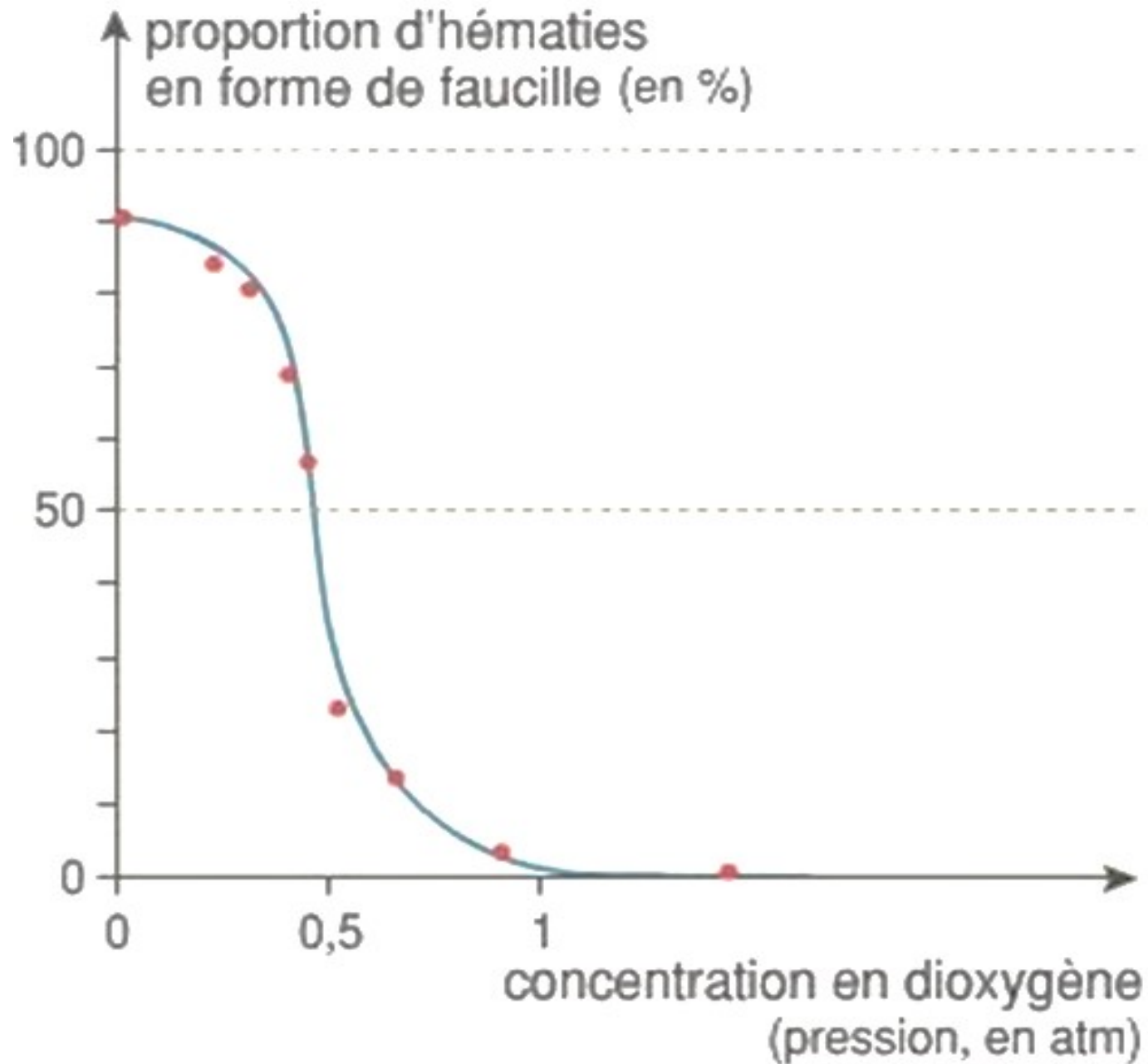
### B. Le déterminisme génétique de la drépanocytose

### C. La transmission héréditaire de la drépanocytose

### D. Traitements actuels et espoir de la thérapie génique

# Cas de la drépanocytose

# Influence de l'environnement sur le phénotype drépanocytaire





## Des traitements actuels



**5** **Des soins pour les malades atteints de drépanocytose.**  
Le premier objectif est d'éviter les facteurs déclenchant les crises d'obstruction des vaisseaux sanguins, comme un exercice physique intense ou l'alpinisme. Si une crise se déclenche, le patient est traité à l'aide d'antidouleurs et d'une oxygénothérapie (distribution d'un air riche en O<sub>2</sub>). Depuis les années 1980, des protocoles de traitement et de prévention des infections par vaccination et antibiotiques ont été développés.

# La thérapie génique

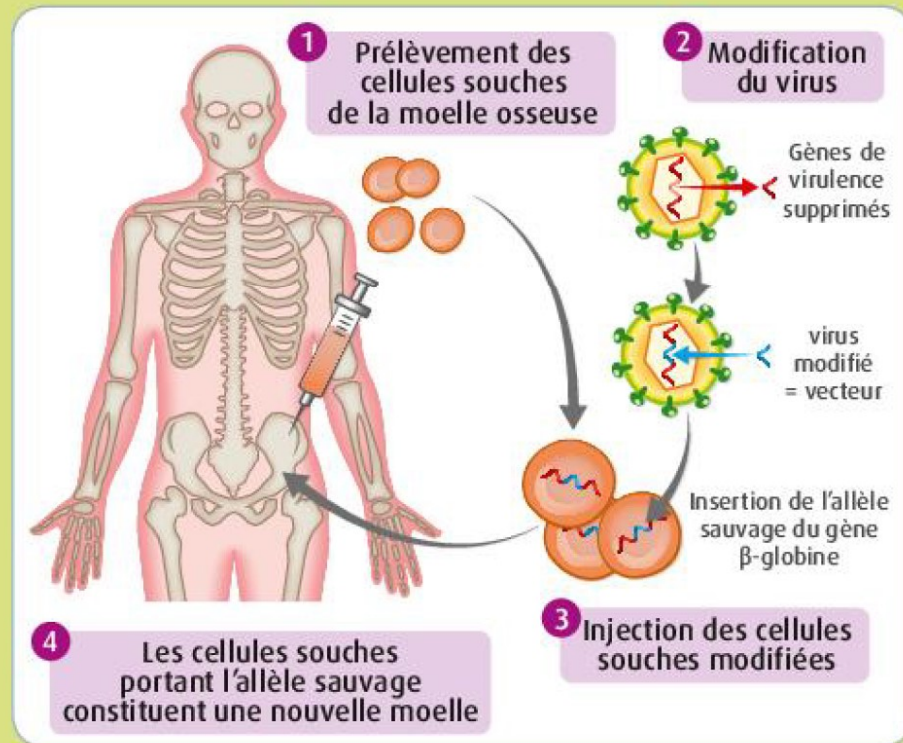


**Interview de Marina Cavazzana, pédiatre hématologue à l'hôpital Necker.**

.....

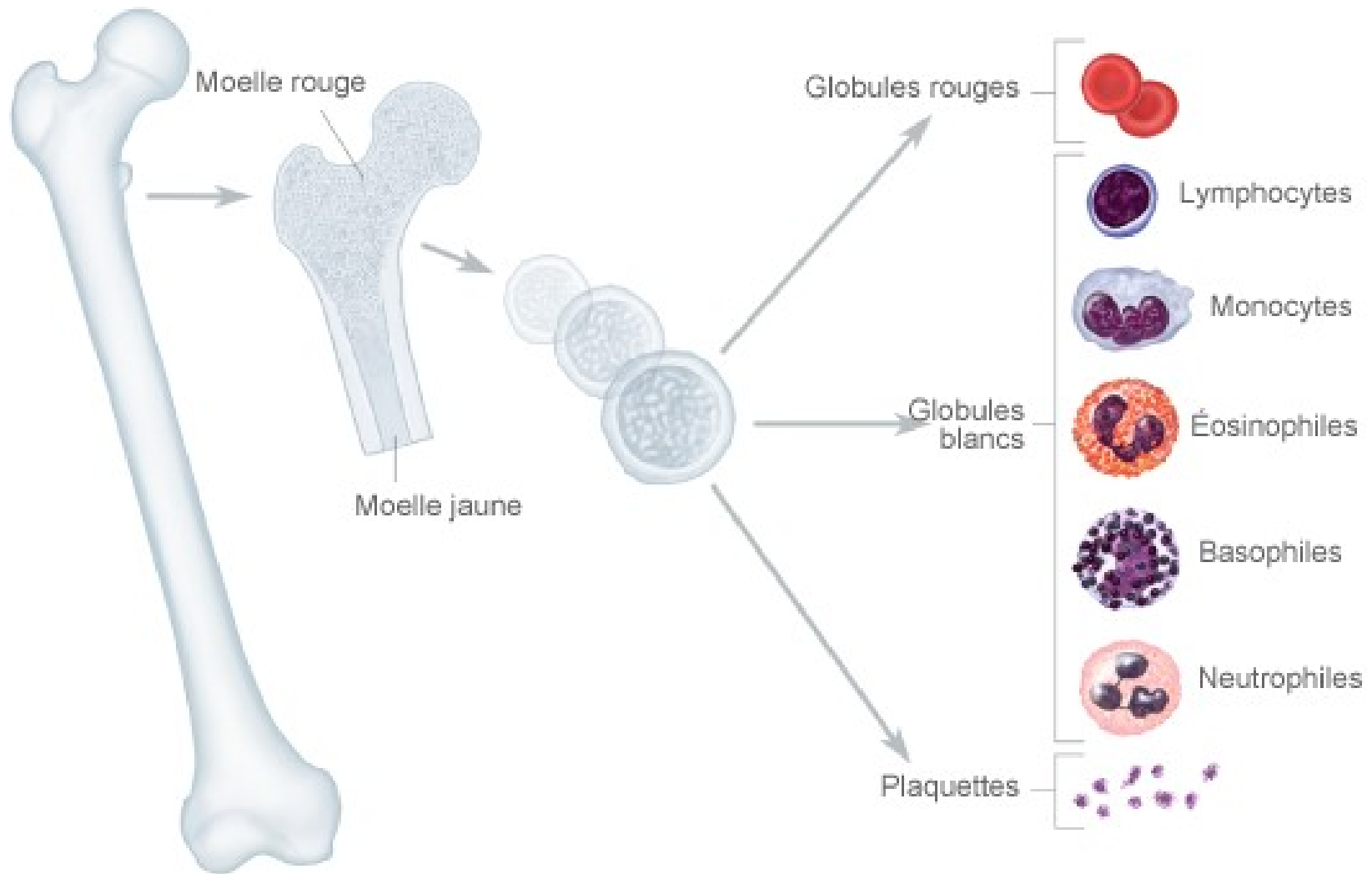
En 2016, pour la première fois, un jeune patient souffrant de drépanocytose est traité à l'aide de ses propres cellules souches prélevées par ponction de la moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur rétroviral. Ce vecteur est dérivé du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé auquel on a inséré un allèle sauvage (ou « normal ») du gène de la  $\beta$ -globine. Après une chimiothérapie destinée à éliminer des cellules souches porteuses du gène muté de la  $\beta$ -globine, les cellules souches modifiées sont injectées afin de constituer une nouvelle moelle. L'hémoglobine HbS continue d'être produite, mais elle entre en compétition avec l'hémoglobine saine nouvellement synthétisée, et, au bout de trois mois, la nouvelle hémoglobine représente 48 % de l'hémoglobine présente dans le sang du patient. Cette thérapie a permis d'améliorer considérablement la prise en charge de cette maladie. À ce jour, les patients

traités avec la thérapie génique ne présentent en effet plus aucun symptôme, mais une surveillance accrue est encore nécessaire dans les années à venir afin de s'assurer que le traitement n'entraîne pas d'effets indésirables imprévus.

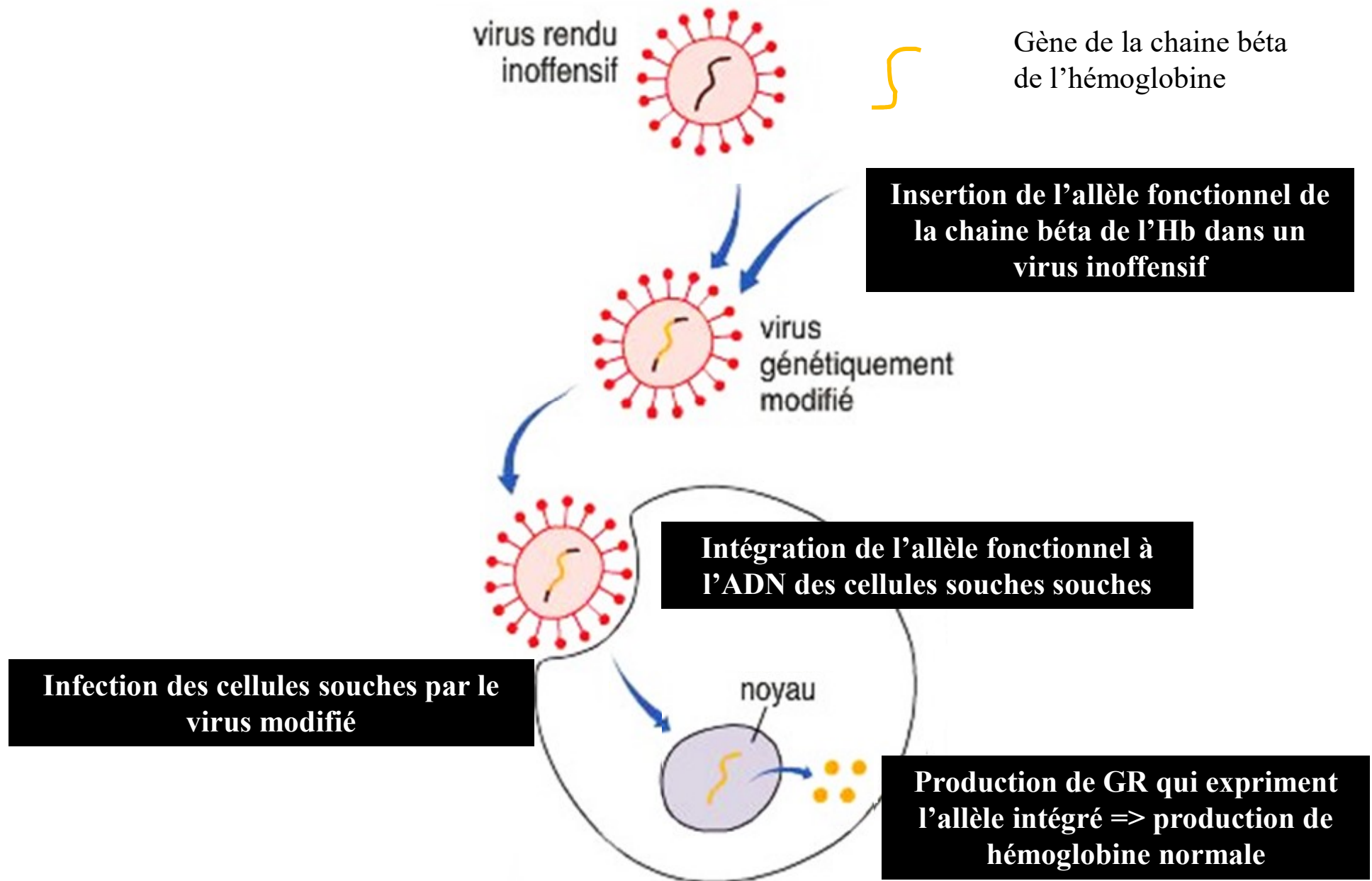


**6 La thérapie génique, un espoir de traitement de la drépanocytose.**

# La thérapie génique



# La thérapie génique : drépanocytose

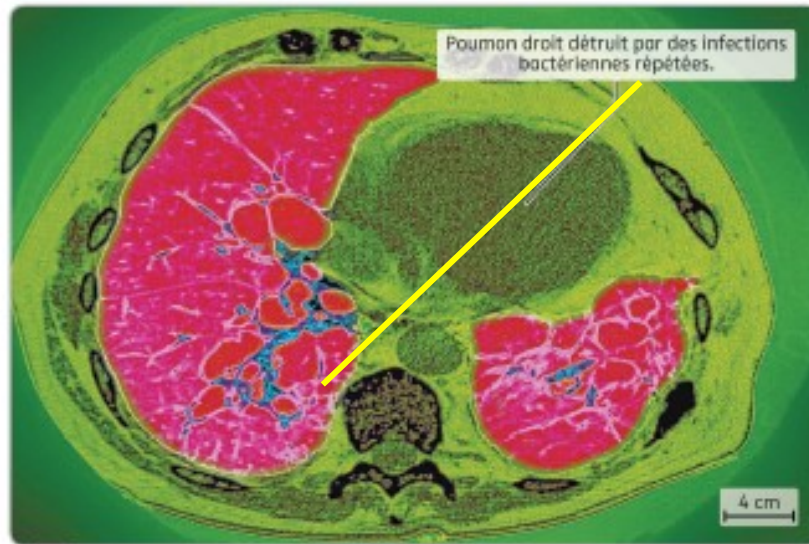


## **Un autre exemple de maladie génétique : la mucoviscidose**

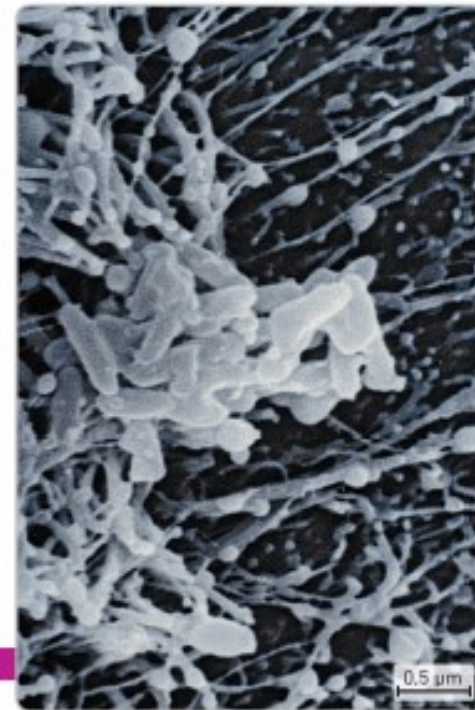
**A partir du livre p 316 et 317 :**

**→ Rechercher les manifestations de la mucoviscidose aux différentes échelles du phénotype (macroscopique, cellulaire et moléculaire) => présenter les résultats dans un tableau**

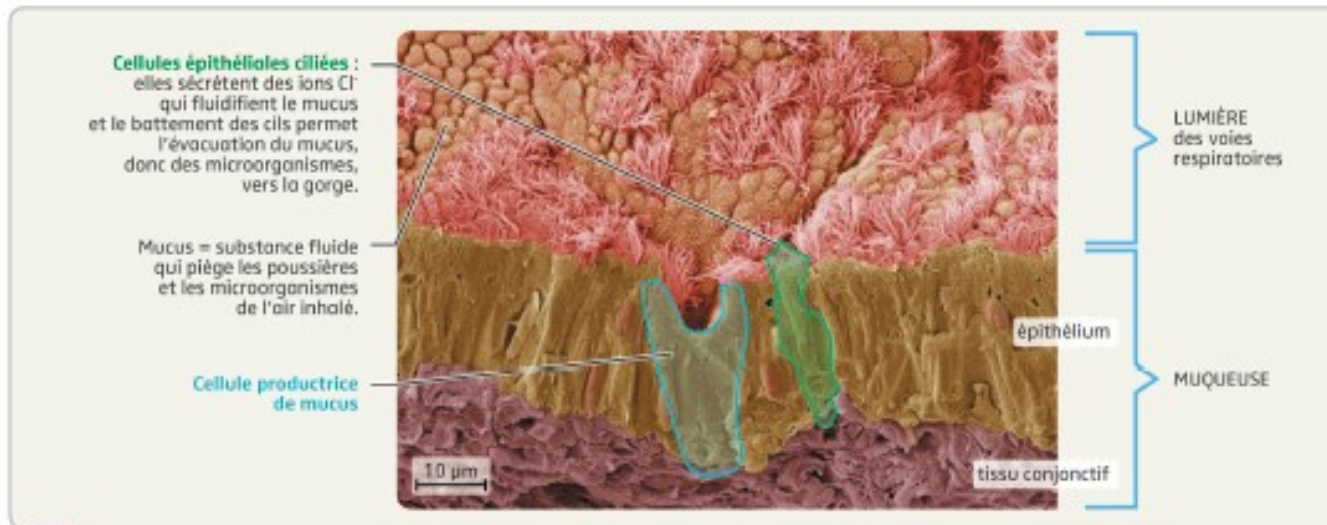
**→ Mettre en relation ces différentes échelles du phénotype pour montrer comment la mutation d'un gène peut être responsable des symptômes à l'échelle macroscopique.**



**a** IRM d'un patient atteint de mucoviscidose, coupe radiale. De nombreux organes sont touchés, mais l'importance de l'atteinte respiratoire détermine la gravité de la maladie.

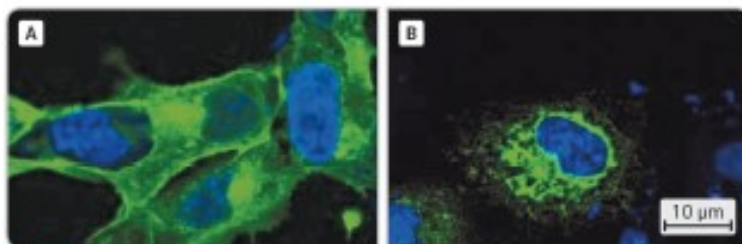


**b** Observation au MEB de bactéries se développant dans du mucus.

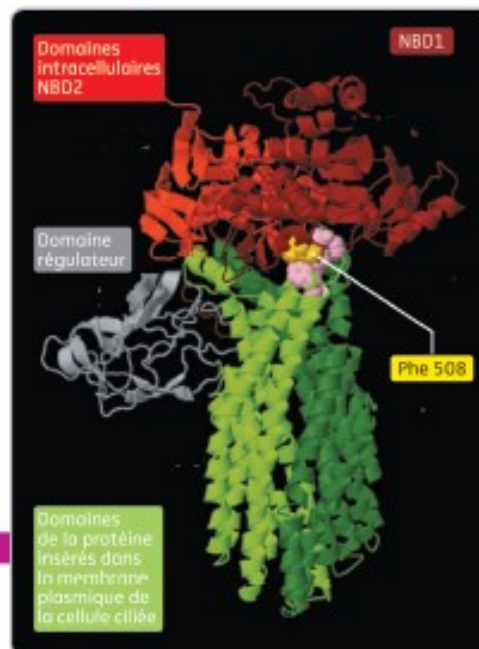


**c** La sécrétion et le rôle du mucus au niveau d'un épithélium respiratoire sain (observation au MEB). Chez les malades, le mucus est anormalement visqueux.

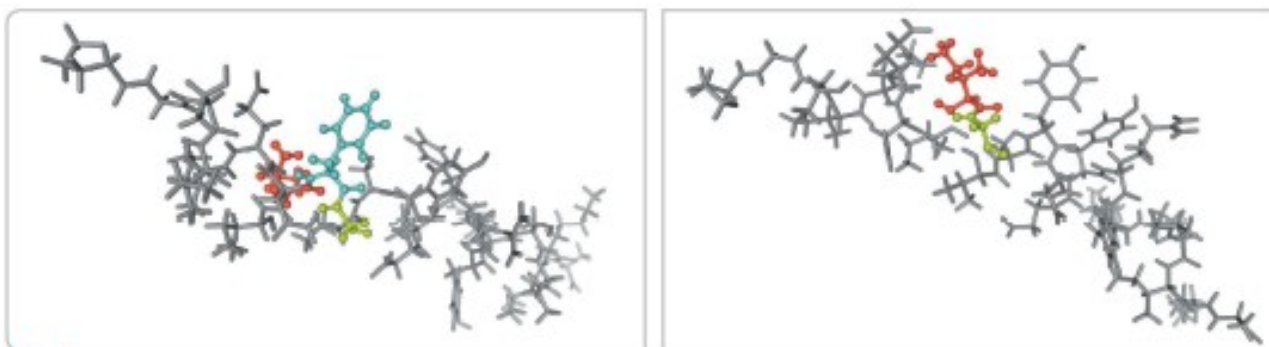
## 2 JUSTIFIER l'origine génétique de la maladie



**d** Observation en microscope à fluorescence de cellules épithéliales ciliées. En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implantées dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées dans le cytoplasme des cellules des malades (image B). La protéine CFTR est un transporteur d'ions Cl<sup>-</sup>.



**e** **Modèle moléculaire de la protéine CFTR normale avec localisation de l'acide aminé Phe508.** Il a été montré que l'acide aminé Phe508 est indispensable à une bonne conformation de la protéine.



**f** **Modèle moléculaire du domaine NBD1 d'une protéine CFTR d'un individu sain (à gauche) et d'un individu malade (à droite).** En bleu, l'acide aminé Phe 508.

Comparison avec alignement

	1470	1480	1490	1500	1510	1520	1530
Traitement	-	+	0				
Identité	-	+	0				
CFTRnormal.acsh	TCTGTTCTCACTTTTCCTCGATTATGCCTCCGCCATTAMACAAATATCATCTTTGCTTTTCC						
CFTRmuté.acsh	TCTGTTCTCACTTTTCCTCGATTATGCCTCCGCCATTAMACAAATATCATCTTTGCTTTTCC						
Sélection : 0/4 lignes							

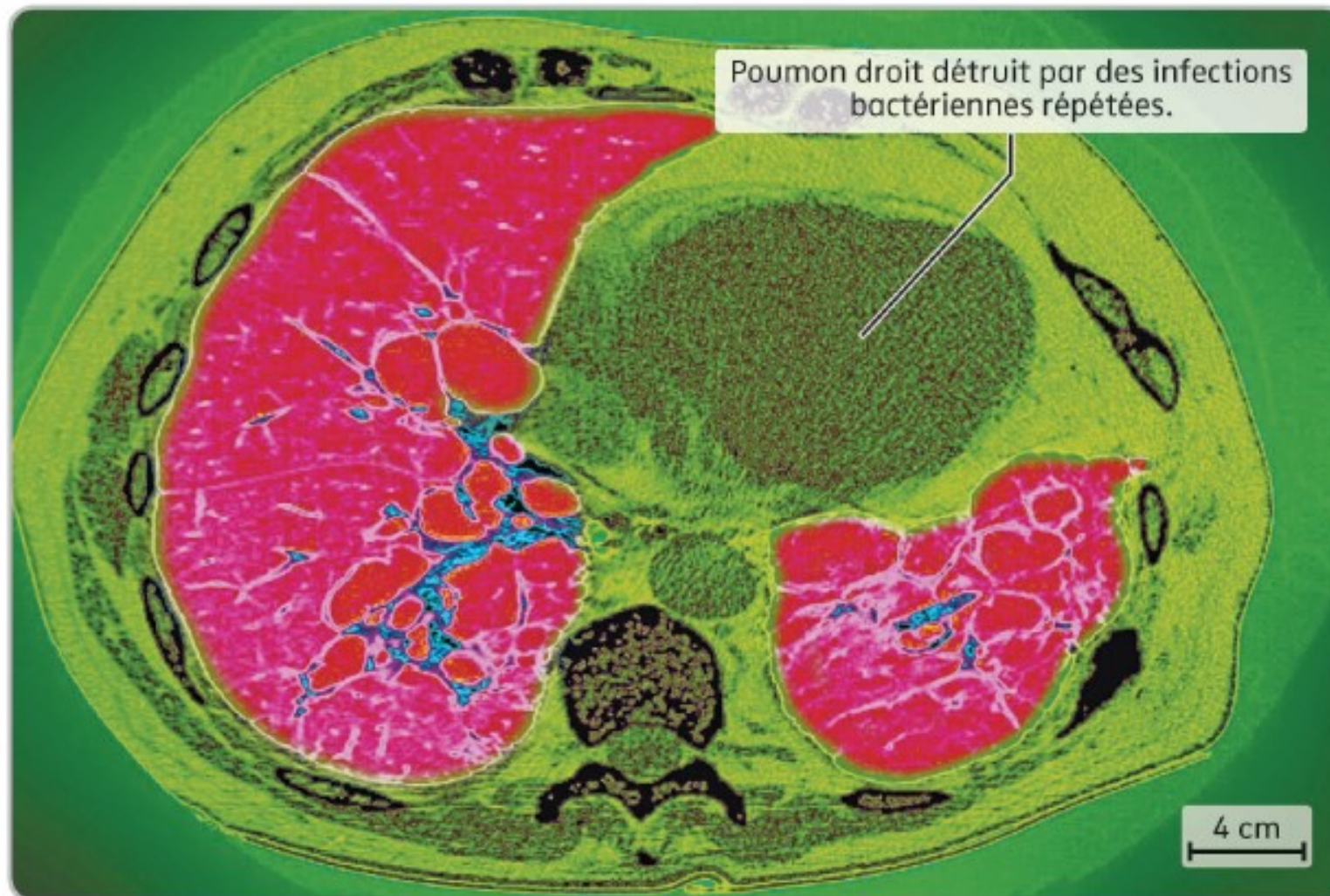
**g** Copie d'écran de la comparaison de la séquence de l'allèle CFTR normal et muté avec le logiciel **Anagène**. Le gène CFTR, localisé sur la paire de chromosomes 7, permet la synthèse de la protéine CFTR. Le curseur repère le premier des deux seuls codons touchés par la mutation.

## Phénotype macroscopique

- insuffisance respiratoire grave
- infections de l'appareil respiratoire

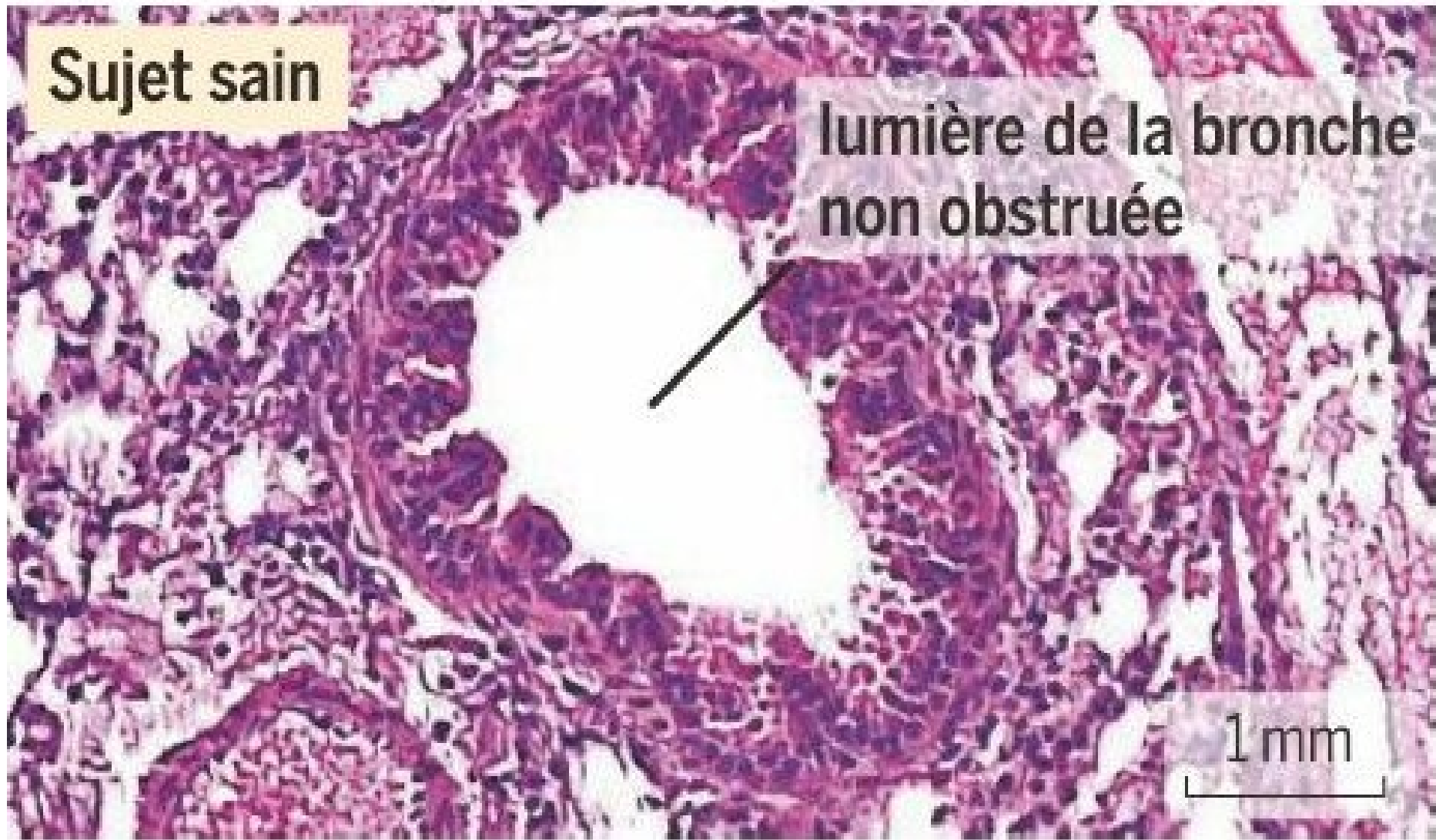


## Phénotype macroscopique



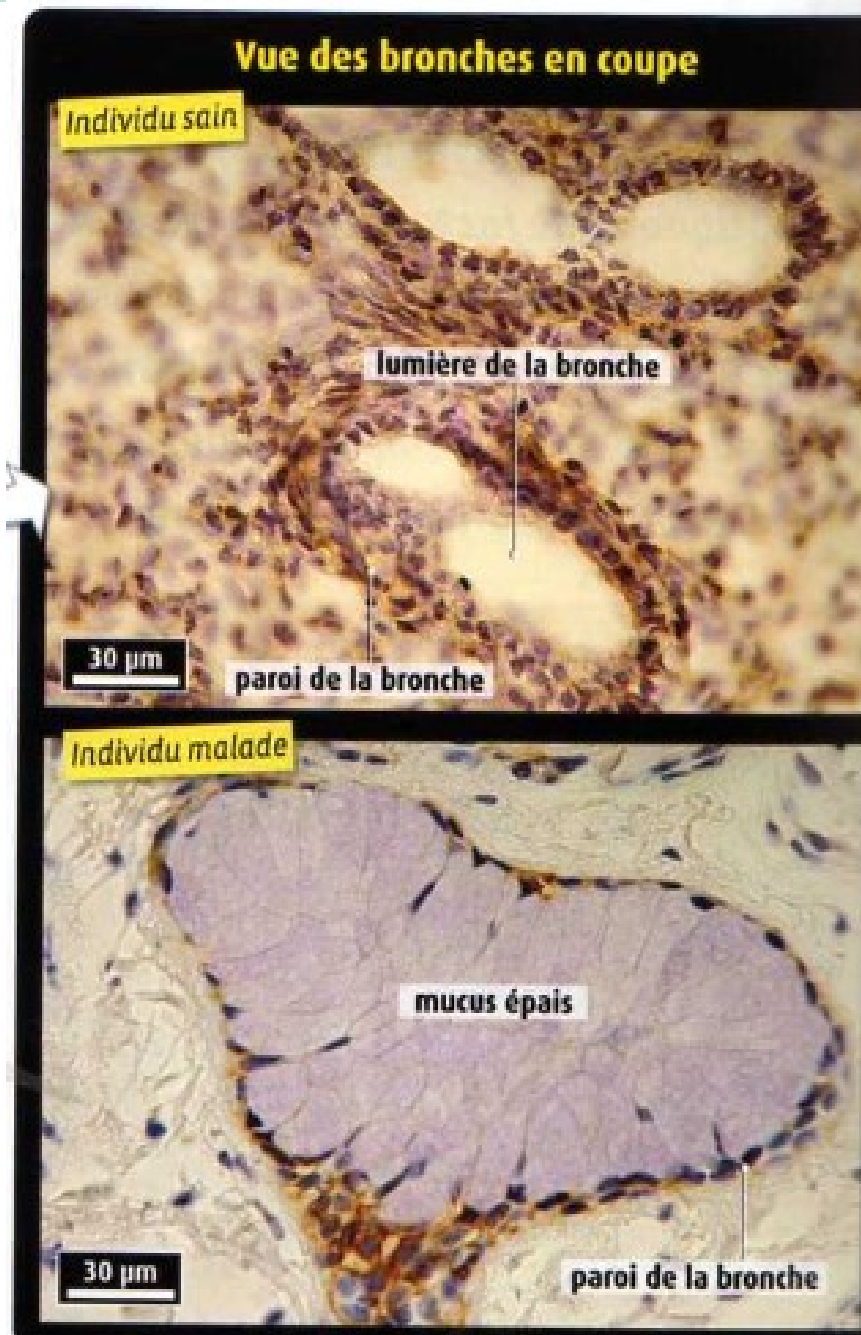
- a** IRM d'un patient atteint de mucoviscidose, coupe radiale.  
De nombreux organes sont touchés, mais l'importance de l'atteinte respiratoire détermine la gravité de la maladie.

## Rôle de la protéine CFTR dans les cellules des bronches

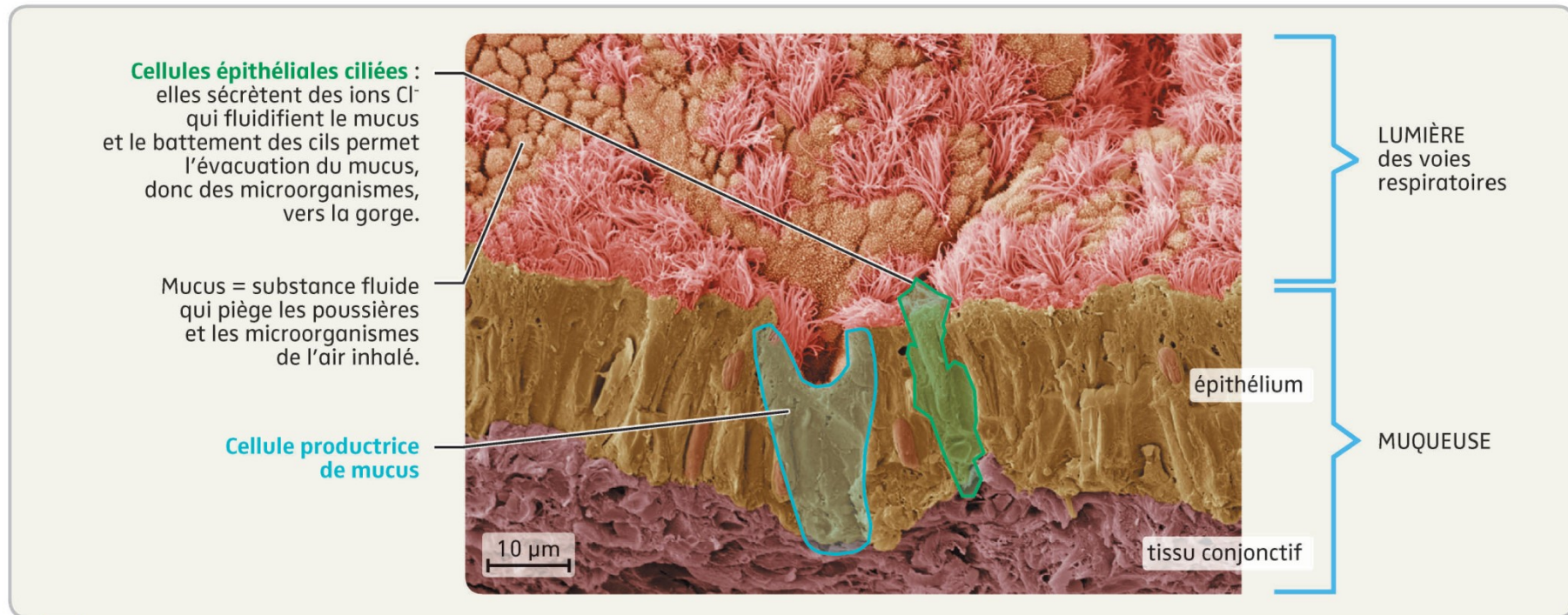


**Phénotype macroscopique normal**

# Phénotype macroscopique



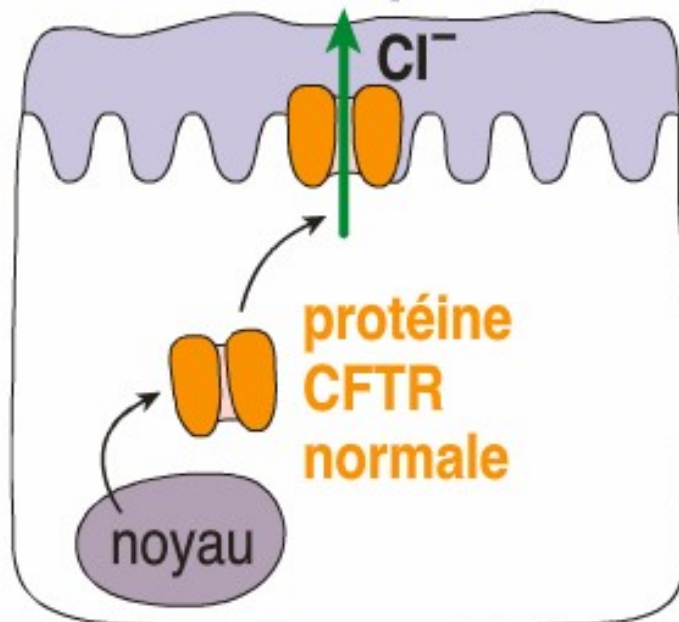
# Phénotype cellulaire



**c** La sécrétion et le rôle du mucus au niveau d'un épithélium respiratoire sain (observation au MEB).  
Chez les malades, le mucus est anormalement visqueux.

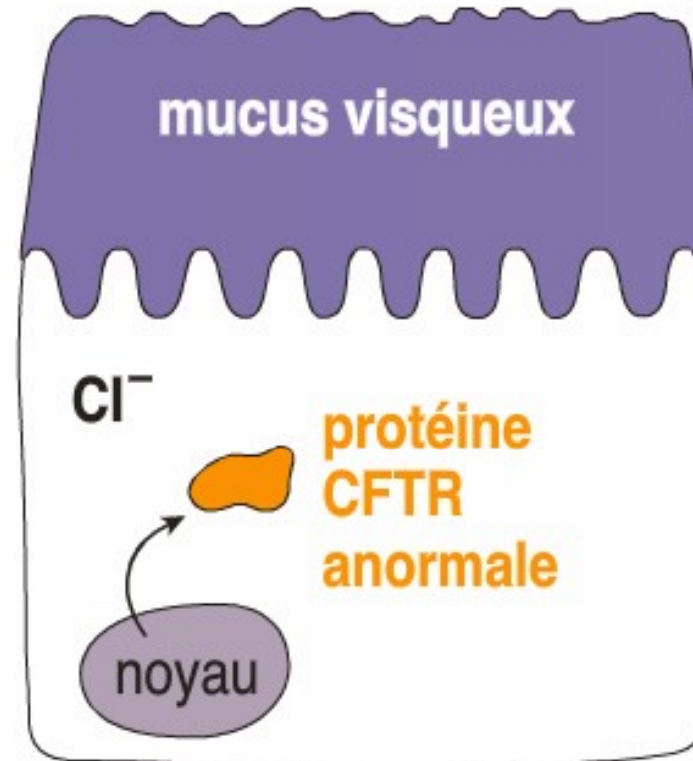
## Phénotype cellulaire et moléculaire

mucus fluide qui s'écoule



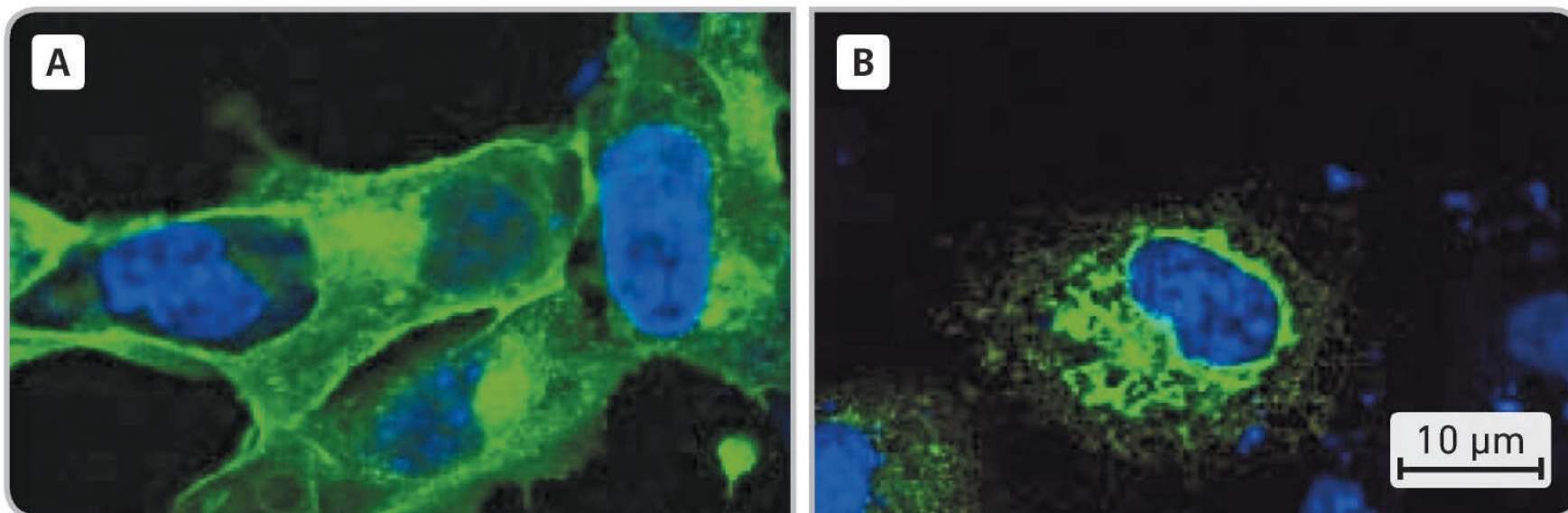
cellule épithéliale  
d'un sujet sain

mucus visqueux



cellule épithéliale  
d'un sujet malade

## Phénotype cellulaire

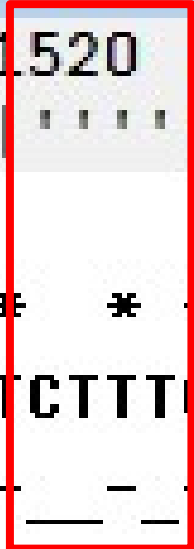


- d** **Observation en microscopie à fluorescence de cellules épithéliales ciliées.**  
En bleu, le noyau des cellules. En vert, les protéines CFTR, implantées dans la membrane des cellules saines (image A) et bloquées dans le cytoplasme des cellules des malades (image B).  
La protéine CFTR est un transporteur d'ions  $\text{Cl}^-$ .

# MUCOVISCIDOSE

Comparaison du gène du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

				1510	1520
				! . . . .   . . . . ! . . . .   . . . .   . . . .	
Traitement	◀	▶	0		
Identités	◀	▶	0	*****	* *****
CFTR normal	◀	▶	0	ATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGT	
CFTR muté	◀	▶	0	-----	-----



# MUCOVISCIDOSE

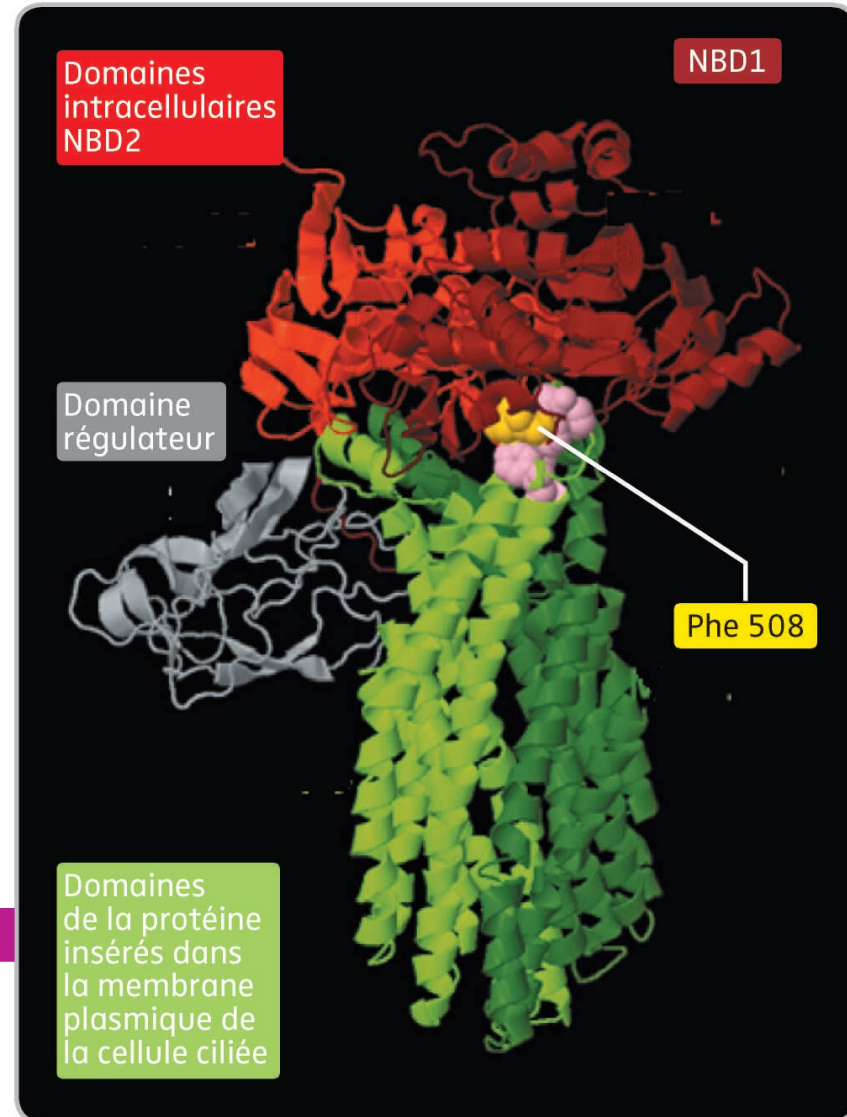
Comparaison du canal CFTR chez un individu sain et chez un individu atteint de mucoviscidose avec Anagène

			!	!	!	!	!
Traitement	◀ ▶	0					510
Identités	◀ ▶	0	*			*	*
Pro-CFTR normal	◀ ▶	0	e	I	P	h	e
Pro-CFTR muté	◀ ▶	0	-	-	-	-	-
Sélection : 0/4 lignes			◀				



# Phénotype moléculaire

**Modèle moléculaire de la protéine CFTR normale avec localisation de l'acide aminé Phe508.**  
Il a été montré que l'acide aminé Phe508 est indispensable à une bonne conformation de la protéine.



**Génotype** : délétion des nucléotides 1521,1522 et 1524



**Phénotype moléculaire** : Délétion du phe508



**Phénotype cellulaire** : pas de sortie d'ions Cl<sup>-</sup> ; mucus visqueux



**Phénotype macroscopique** : problèmes respiratoires.

# Chapitre 4 : Patrimoine génétique et santé

I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

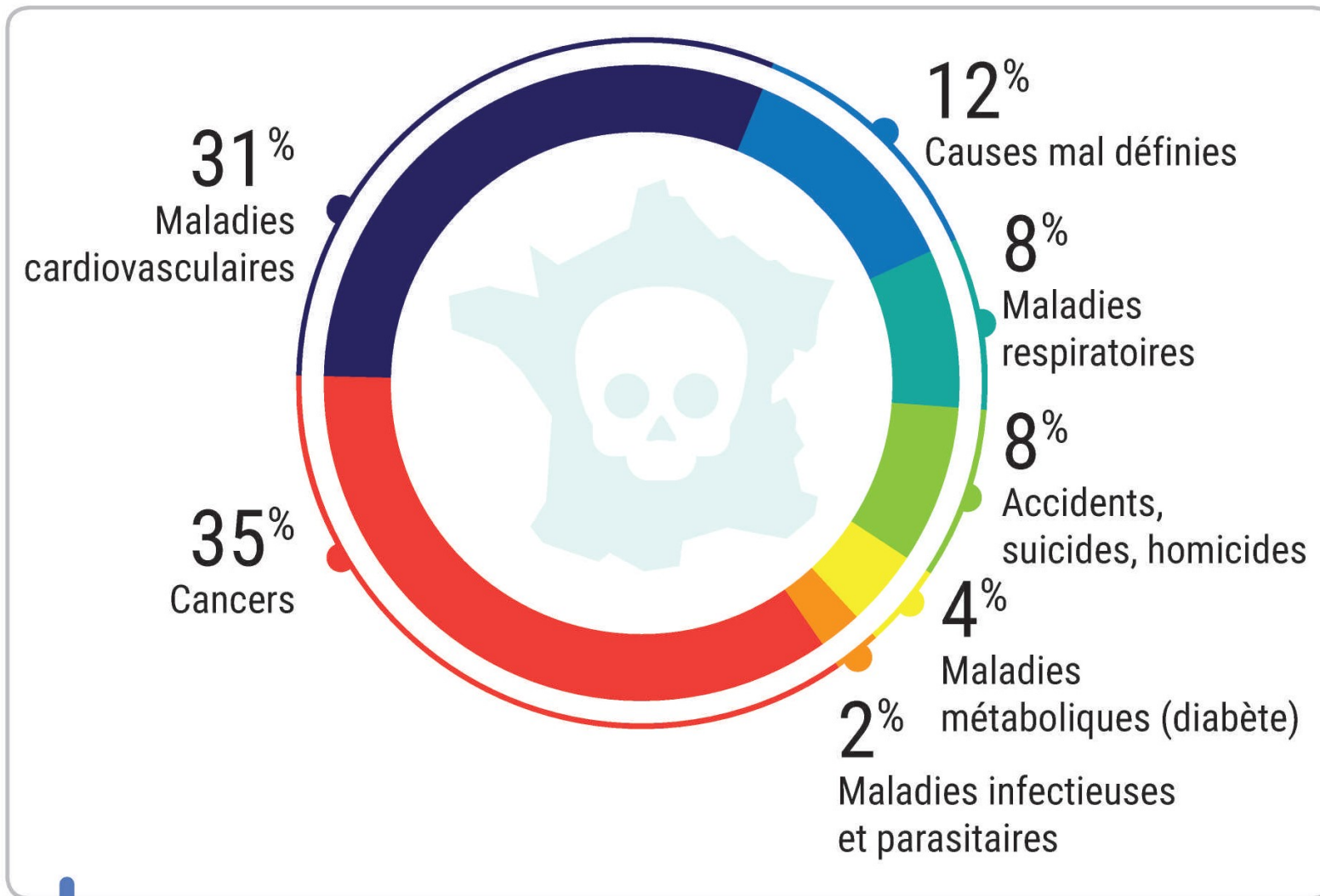
II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

A. La drépanocytose

B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

**III. Des maladies plurifactorielles**

# Cause des décès en France



Causes des décès en France en 2013.

# Chapitre 4 : Patrimoine génétique et santé

I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

A. La drépanocytose

B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

**III. Des maladies plurifactorielles**

**A. Les maladies cardiovasculaires**

# Chapitre 4 : Patrimoine génétique et santé

## I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

### A. La drépanocytose

### B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## III. Des maladies plurifactorielles

### A. Les maladies cardiovasculaires

#### 1. L'infarctus du myocarde

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

**I] Détermination de la composante génétique d'une maladie**

**II] Des maladies génétiques**

**II] Des maladies plurifactorielles**

**A) Les maladies cardio-vasculaires**

**1. L'infarctus du myocarde**

***TP infarctus du myocarde***

# Symptômes de l'infarctus



Douleur dans la poitrine,  
le cou, la mâchoire,  
le bras gauche



Souffle court



Nausées  
ou vomissements



Anxiété



Sueurs



Étourdissement

Chez la femme, les symptômes sont parfois différents :



Épuisement



Essoufflement  
récurrent

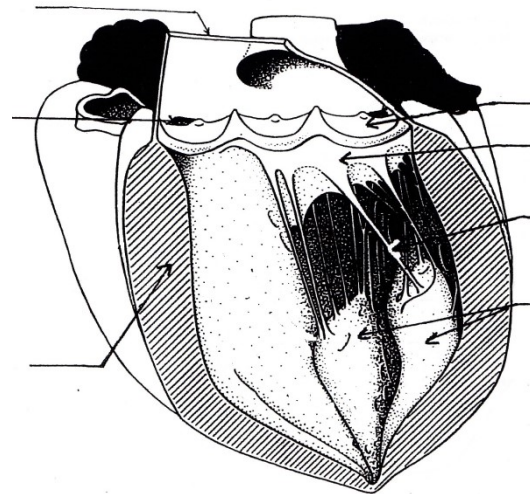
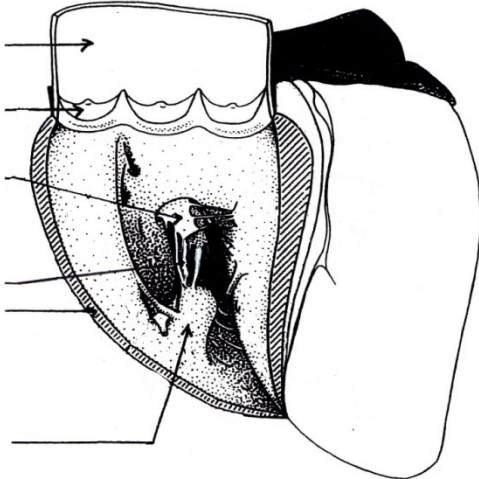
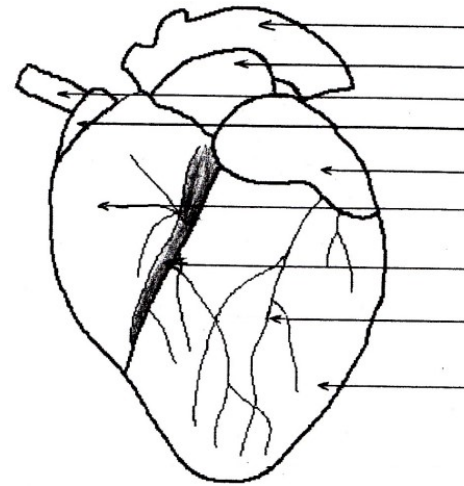
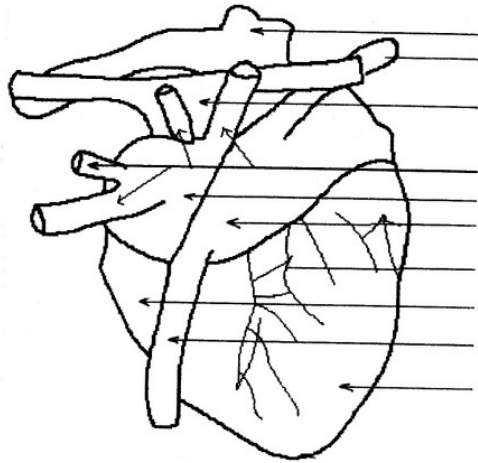


Nausées et perte  
d'appétit

**a** **Principaux symptômes de l'infarctus.** Il est essentiel de prévenir rapidement les secours dès l'apparition des premiers symptômes car l'infarctus peut rapidement provoquer un arrêt cardiaque.



<http://www4.ac-nancy-metz.fr/svt/enseign/svt/innov/compeda/agreg02/Brecourt/intro.htm>



# Origine biologique de l'infarctus

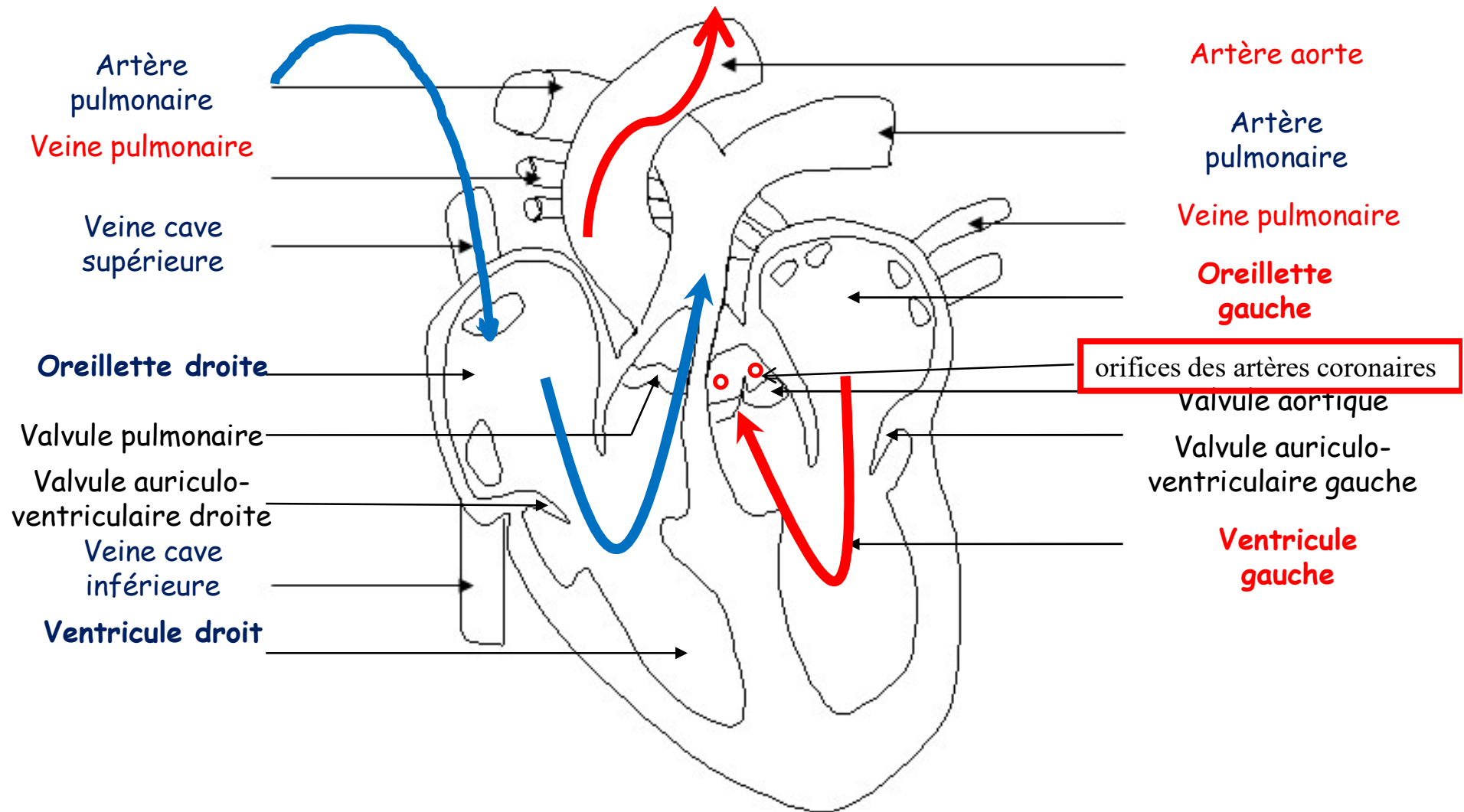
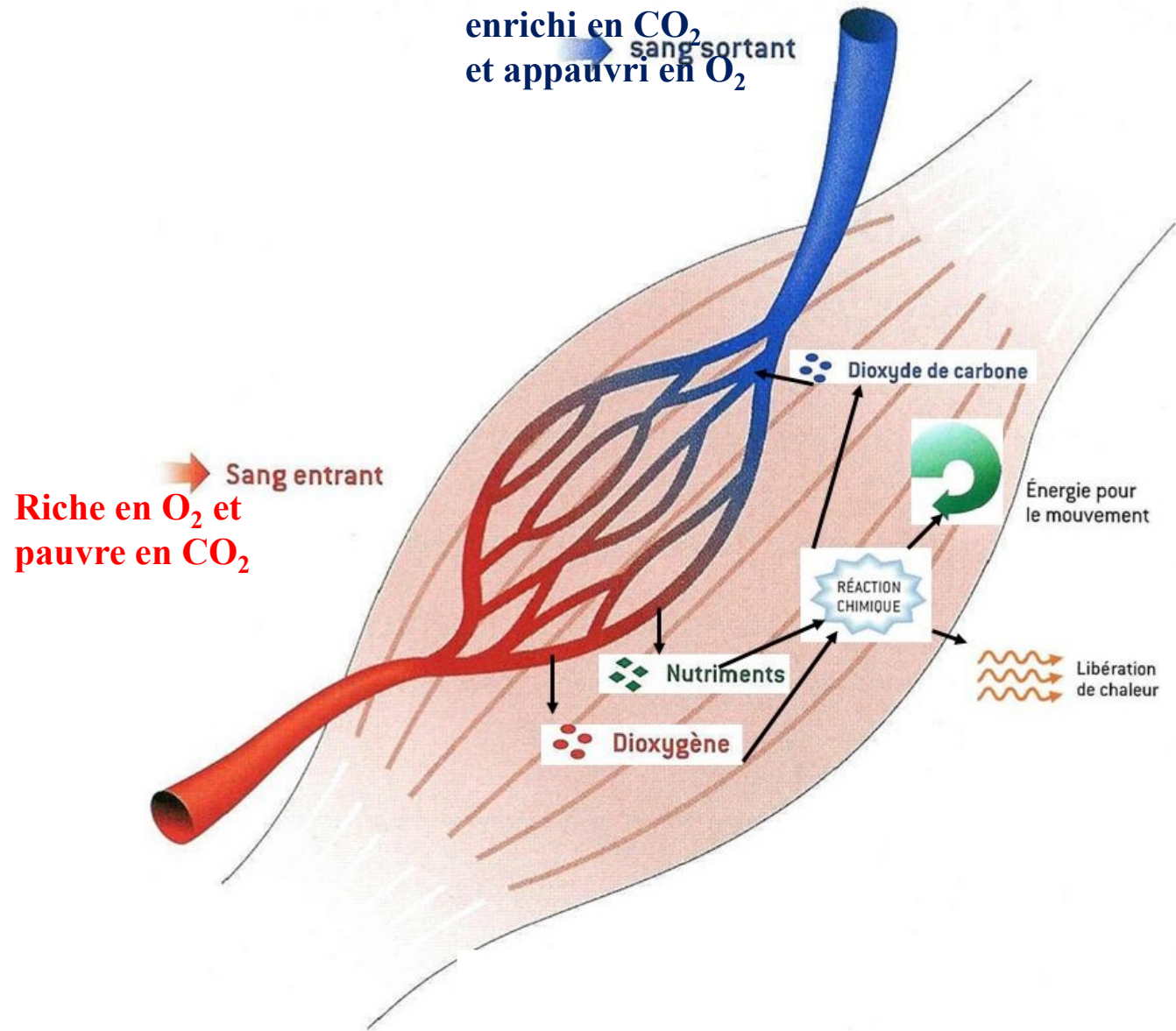
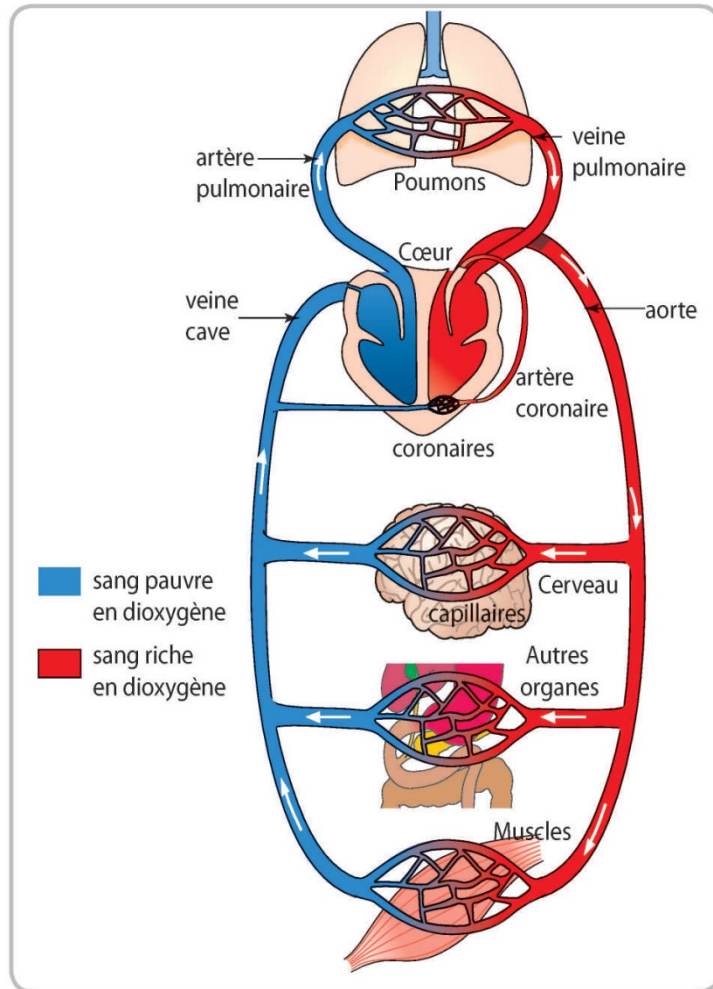


Schéma du sens de circulation sanguine dans un coeur



# Origine biologique de l'infarctus



**e** Schéma de la circulation sanguine.

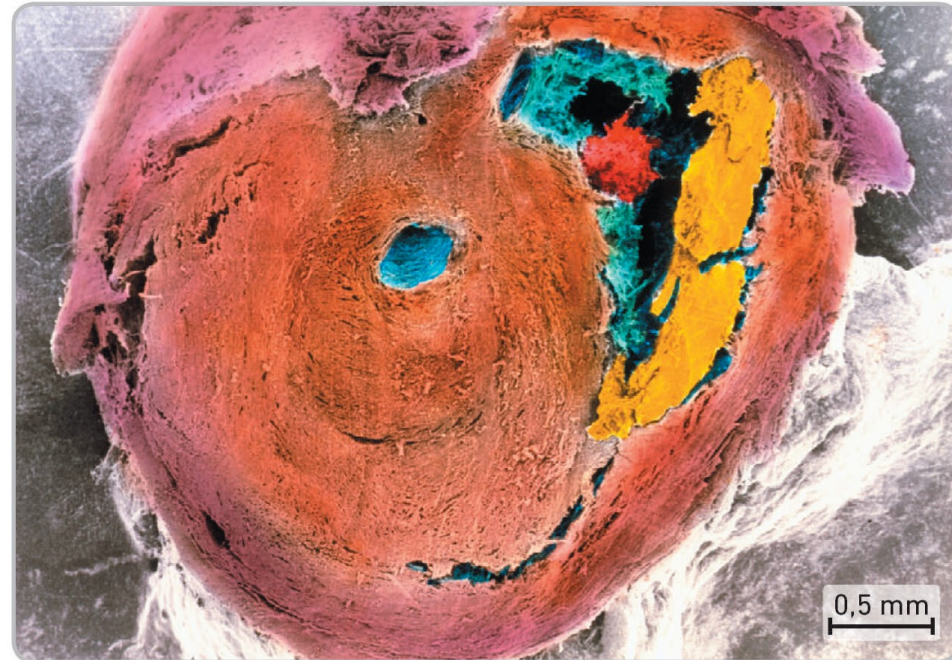


**f** Coronarographie du cœur montrant le réseau coronarien. Les artères coronaires sont situées directement contre et dans la paroi du muscle cardiaque.

# Origine biologique de l'infarctus

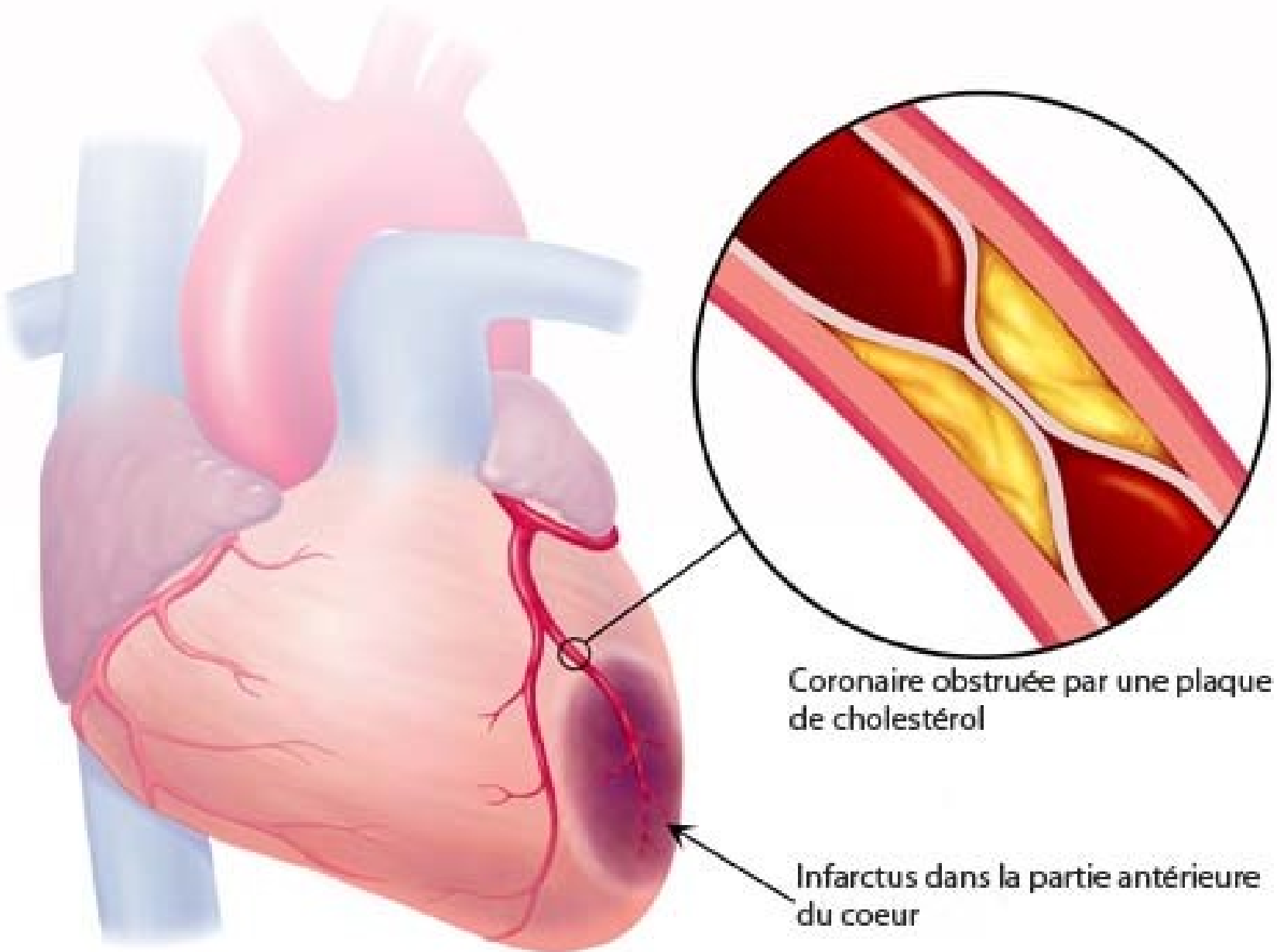


**g** Artère coronaire saine vue en coupe au microscope électronique à balayage (la paroi élastique de l'artère est en brun, les hématies en rouge).

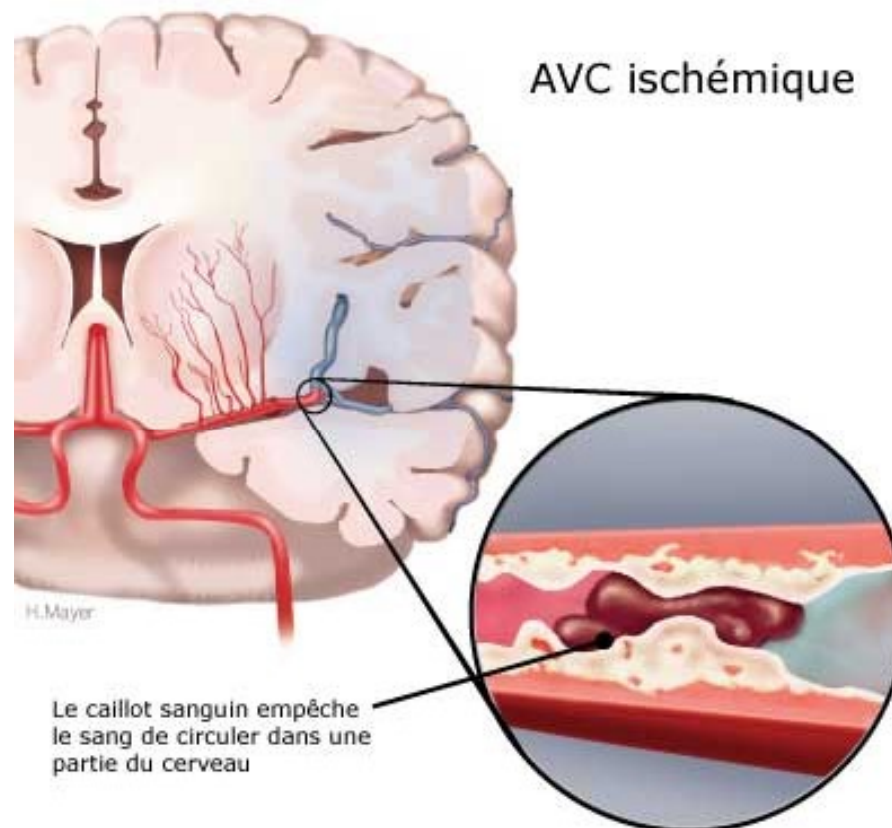
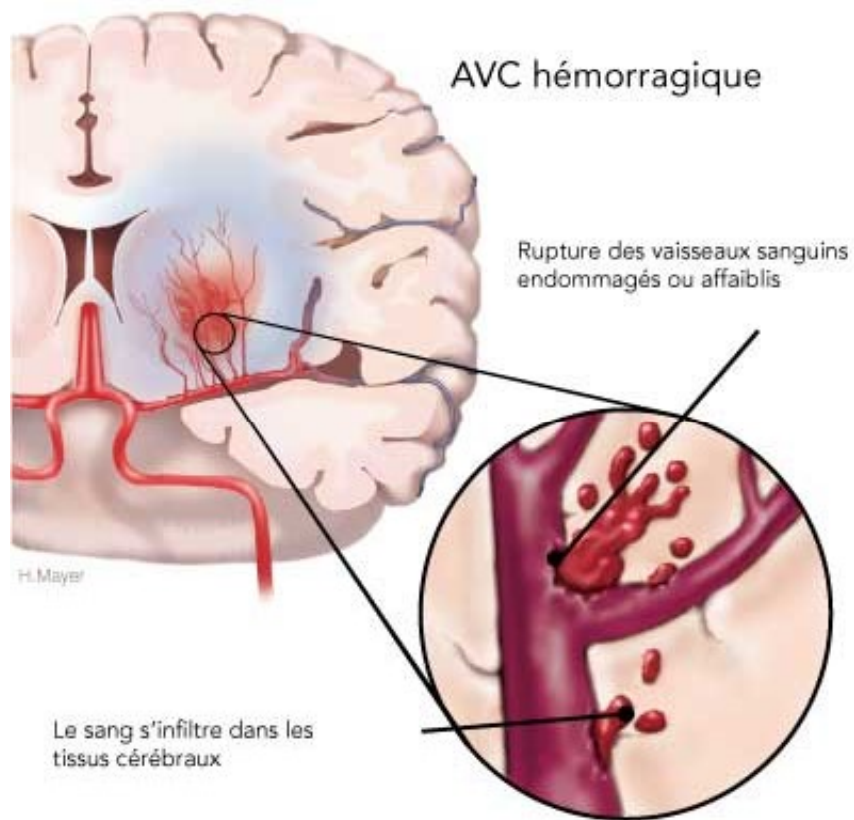


**h** Artère coronaire avec athérosclérose vue en coupe au microscope électronique à balayage. Une plaque d'athérome constituée d'un dépôt graisseux (en jaune) se forme dans la paroi de l'artère (en brun) et provoque son épaissement et sa perte d'élasticité. La lumière du vaisseau (en bleu) est ainsi fortement réduite, ce qui entrave la circulation des hématies (en rouge) et facilite la formation de caillots sanguins pouvant obstruer les artères.

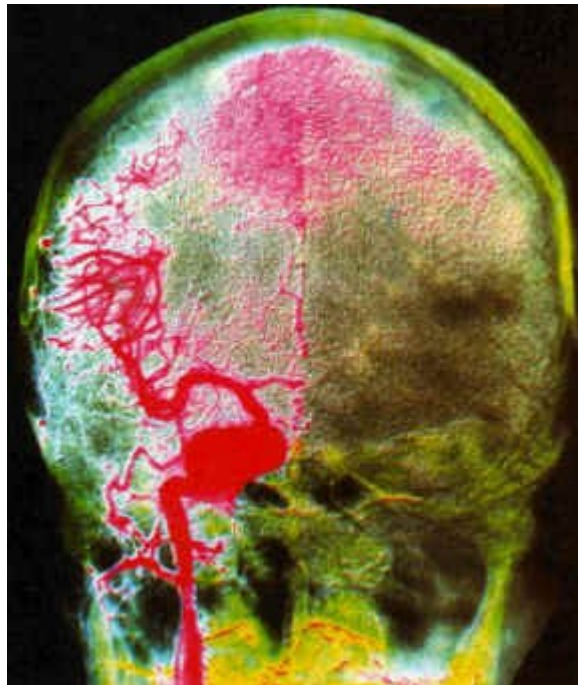
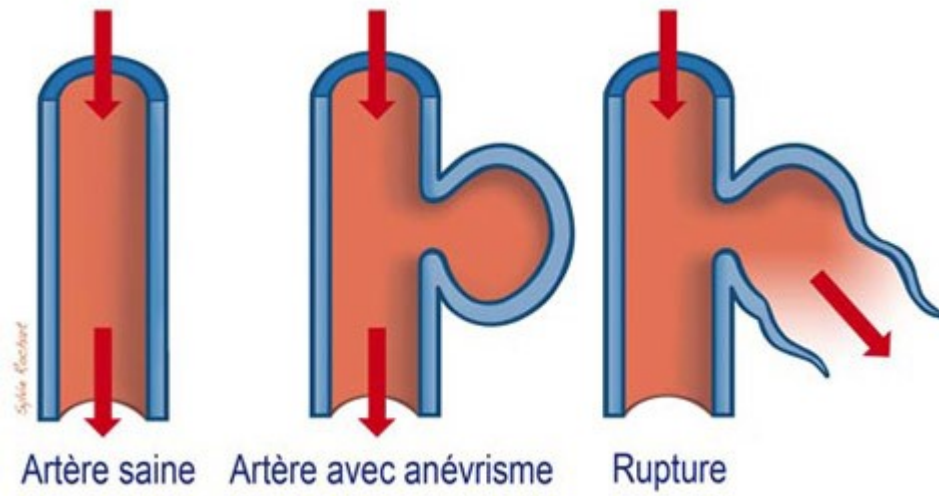
# L'infarctus du myocarde



# AVC : accident vasculaire cérébral



# Anévrisme





# Chapitre 4 : Patrimoine génétique et santé

## I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

### A. La drépanocytose

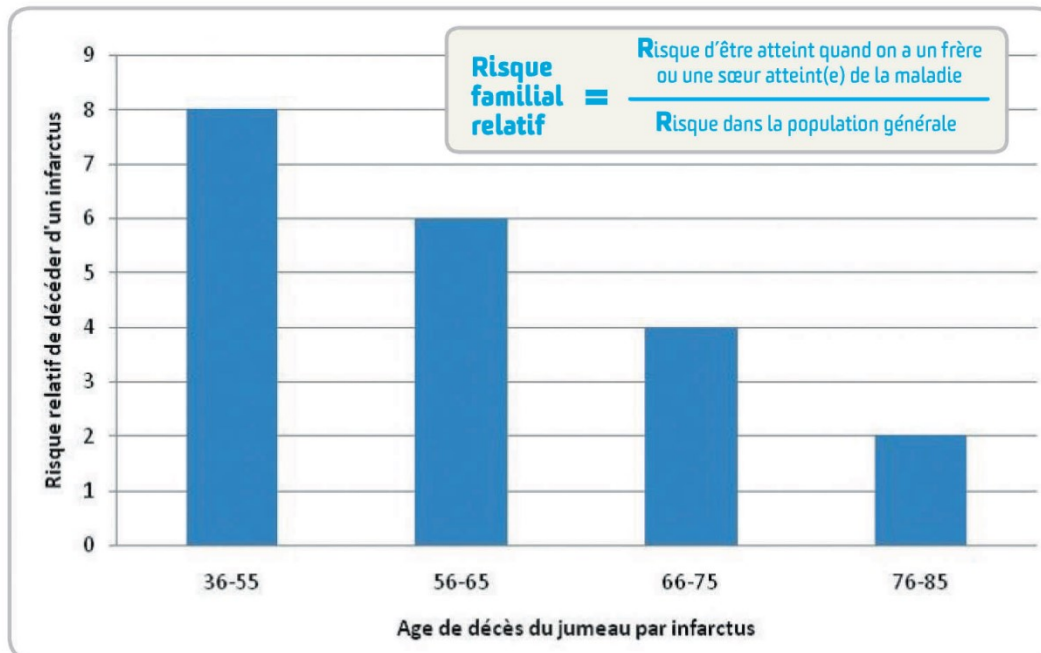
### B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## III. Des maladies plurifactorielles

### A. Les maladies cardiovasculaires

1. L'infarctus du myocarde
2. L'origine plurifactorielle de l'infarctus

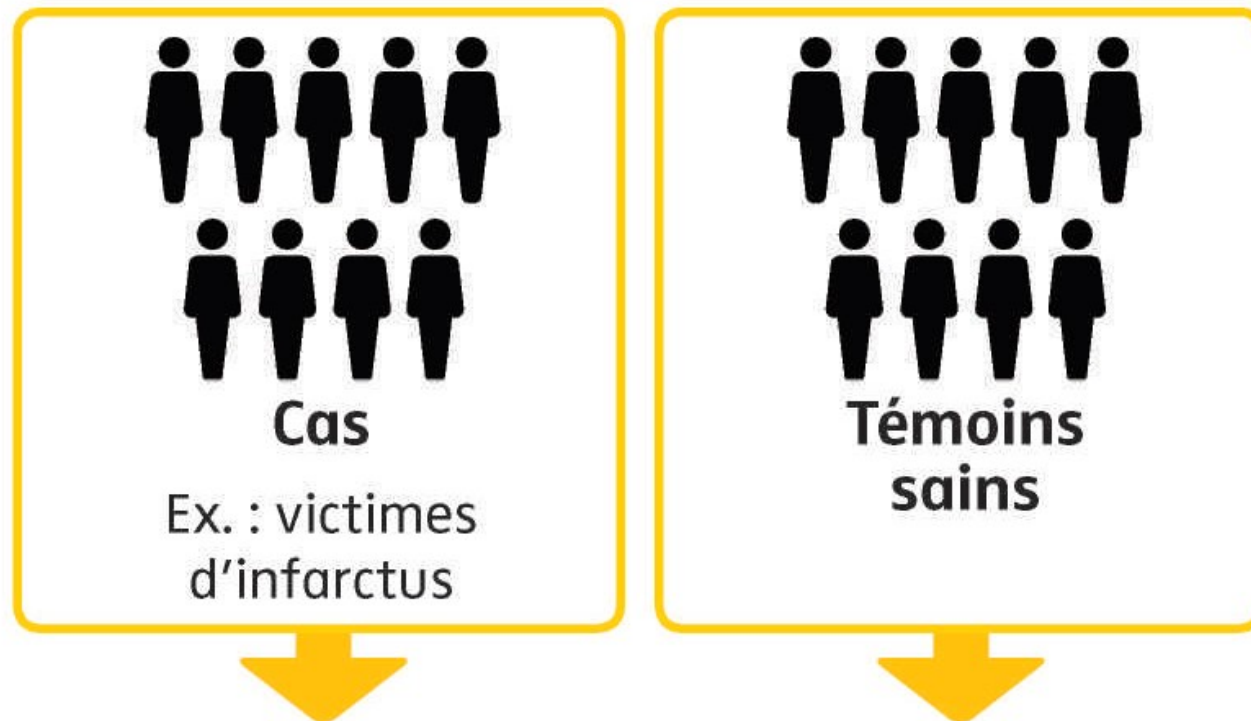
# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus



**a** Risque relatif de décéder d'un infarctus en fonction de l'âge de décès de son jumeau par infarctus. Ce risque a été calculé à partir d'une étude épidémiologique portant sur plusieurs dizaines de paires de vrais jumeaux uniquement.

# Etude cas-témoin

## Étude cas - témoins



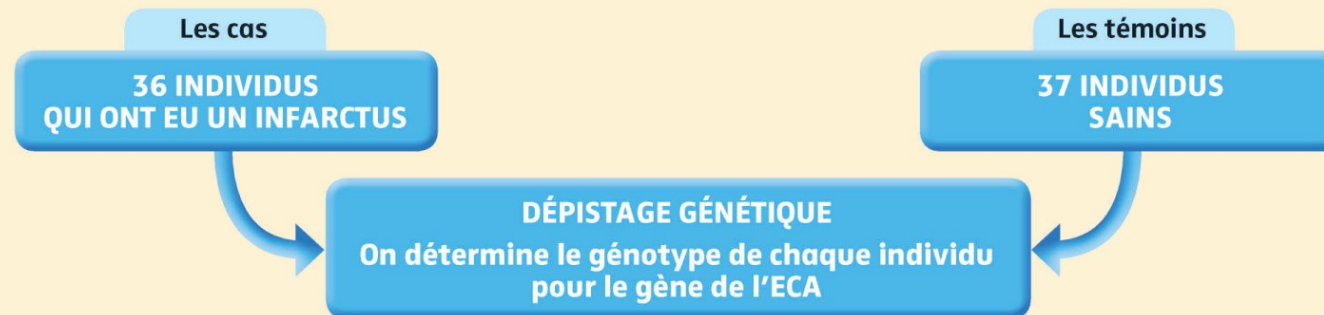
On recherche un facteur statistiquement plus fréquent chez les cas que chez les témoins

# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

**HYPOTHÈSE** : Le gène de l'ECA (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine), et plus précisément un de ses deux allèles, l'allèle D (l'autre étant I) est prédisposant à l'infarctus du myocarde.

On met en place une étude épidémiologique CAS / TÉMOINS.

Une telle étude vise à comparer deux groupes d'individus : les CAS, qui ont développé la pathologie étudiée, et les TÉMOINS, qui sont sains.

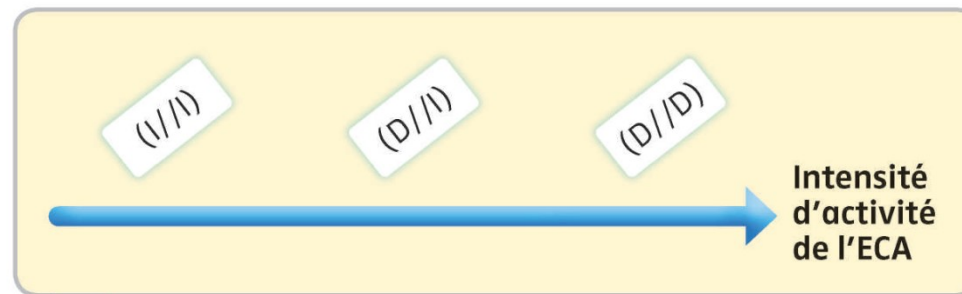


Génotype	Fréquence observée parmi les cas (qui ont eu un infarctus)	Fréquence observée parmi les témoins (sains)
(D//D)	53 %	27 %
(D//I)	36 %	59 %
(I//I)	11 %	13 %

**b** Un exemple d'étude cas/témoins réalisée en 2015 afin d'identifier un allèle de prédisposition à l'infarctus du myocarde. Un allèle de prédisposition est un allèle qui, lorsqu'on le possède dans son génotype, augmente la probabilité de développer une pathologie. On teste ici 2 allèles : D et I.

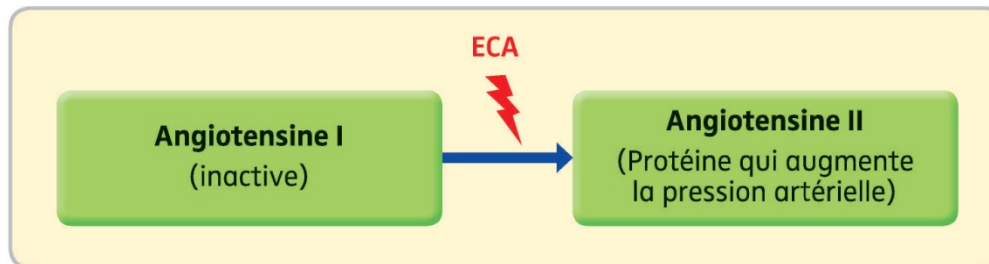
# Les facteurs génétiques de risque de l'infarctus

Génotype	Fréquence observée parmi les cas (qui ont eu un infarctus)	Fréquence observée parmi les témoins (sains)
(D//D)	53 %	27 %
(D//I)	36 %	59 %
(I//I)	11 %	13 %



**f** Corrélation entre le génotype d'un individu (possédant les allèles I ou D) et l'intensité de l'activité enzymatique de l'ECA.

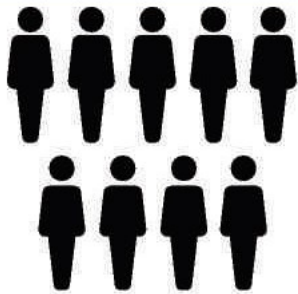
..



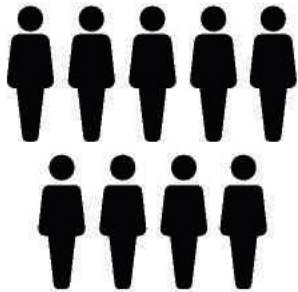
**c** Le rôle de l'ECA : l'ECA est une enzyme qui catalyse la production d'angiotensine II à partir d'angiotensine I.

# Etude de suivi de cohorte

## Suivi de cohortes



**Individus sains  
sans le facteur testé**  
Ex. bonne hygiène de vie



**Individus sains  
avec le facteur testé**  
Ex. : mauvaise hygiène  
de vie

**Suivi de l'incidence  
de la pathologie  
dans chaque groupe  
au cours du temps**



# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

Groupe	1 (les plus adhérents)	2	3	4 (les moins adhérents)
Score d'adhésion	1 à 7	7,5 à 10	10,5 à 13	13,5 à 24,5
Nombre d'individus	344	339	308	320

**c** Répartition des individus en 4 groupes selon leur score d'adhésion aux recommandations de la FFC.

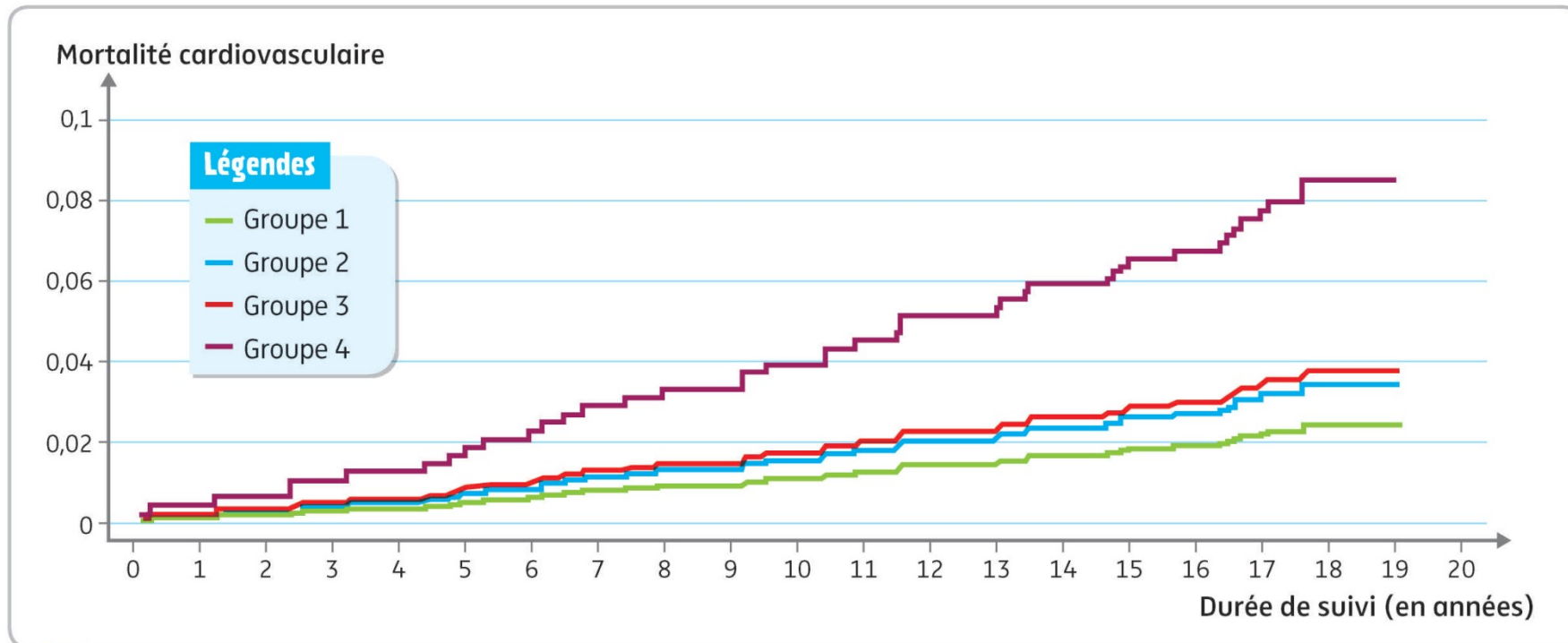
	Score
<b>Tabac</b>	
Non-fumeur	0
Ex-fumeur	1
Fumeur	2
<b>Tabagisme en cigarettes par jour pour les fumeurs réguliers</b>	
Q1 (1-8)	1
Q2 (9-15)	2
Q3 (17-20)	3
Q4 (23-60)	4
<b>Score diététique (points)</b>	
Q1 (12-20) (les plus adhérents)	1
Q2 (21-23)	2
Q3 (24-25)	3
Q4 (26-35) (les moins adhérents)	4

	Score
<b>Activité physique</b>	
Pas d'activité physique régulière	2
Activité physique modérée environ chaque semaine	1
Activité physique intense au moins 20 minutes 1 à 2 fois par semaine	0,5
Activité physique intense au moins 20 minutes et au moins 3 fois par semaine	0
<b>Indice de masse corporelle</b>	
< 25 kg/m <sup>2</sup>	0
> 25 et < 30 kg/m <sup>2</sup>	0,5
> 30 et < 40 kg/m <sup>2</sup>	1
> 40 kg/m <sup>2</sup>	2

**b** Extrait d'un document permettant de calculer un score d'adhésion aux recommandations de la FFC. Plus le score est faible et plus le sujet adhère à ces recommandations. La consommation d'alcool, la pression artérielle, la cholestérolémie, la glycémie à jeun ont été également pris en compte.

Le calcul du score diététique tient compte de différents types d'aliments. Plus la consommation de sucres, acides gras saturés et sel est élevée et celle de fibres, fruits, légumes, poisson et acides gras insaturés est faible, plus le score diététique est élevé.

# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus



**d** Proportion d'individus décédés d'une maladie cardio-vasculaire dans chaque groupe au cours du temps.



# Les facteurs environnementaux de risque de l'infarctus

## **e** Risque relatif (RR) pour la mortalité cardio-vasculaire.

Le risque relatif d'un groupe est calculé en divisant la proportion d'individus décédés dans ce groupe par celle du groupe témoin. Il permet d'estimer le risque pour un individu de décéder d'une maladie cardio-vasculaire, par rapport à un individu témoin. Par exemple, un individu du groupe 4 a 3,4 fois plus de risque de décéder d'une maladie cardio-vasculaire qu'un individu du groupe témoin.

Groupe	Risque relatif
1 (les plus adhérents)	1,00
2	1,11
3	1,33
4 (les moins adhérents)	3,40

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

### A. La drépanocytose

### B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## III. Des maladies plurifactorielles

### A. Les maladies cardiovasculaires

1. L'infarctus du myocarde
2. L'origine multifactorielle de l'infarctus

### B. Le cancer

1. La cancérisation

## Le processus de cancérisation

### Activité à partir du livre :

- Utiliser les docs p 338 pour justifier les **trois propriétés** des cellules cancéreuses : **immortalité**, **prolifération** (se divisent sans cesse) et **transformation** (n'assurent plus leur fonction initiale),
- En utilisant les docs p 339, indiquer ce qu'est une **métastase** et comment elle peut se former.
- En utilisant le doc a p 340, montrer que le **tabac** est un **facteur de risque** de certains cancers et, à l'aide des docs b et c p340, expliquer comment le tabac peut déclencher un processus de cancérisation (rappelez-vous du travail réalisé sur les agents mutagènes ...)
- Utiliser le doc d p341 pour montrer que la possession de **deux allèles mutés du gène de la p53** est un **facteur de risque** pour la mortalité (et le développement de tumeurs) puis, à l'aide du doc e p341, expliquer **comment** la possession de ces 2 allèles mutés favorise le processus de cancérisation.
- A partir des docs des p 342 et 343, expliquer le **lien entre une infection** au HPV **et le déclenchement d'un cancer** du col de l'utérus, puis présenter l'intérêt du vaccin contre le HPV

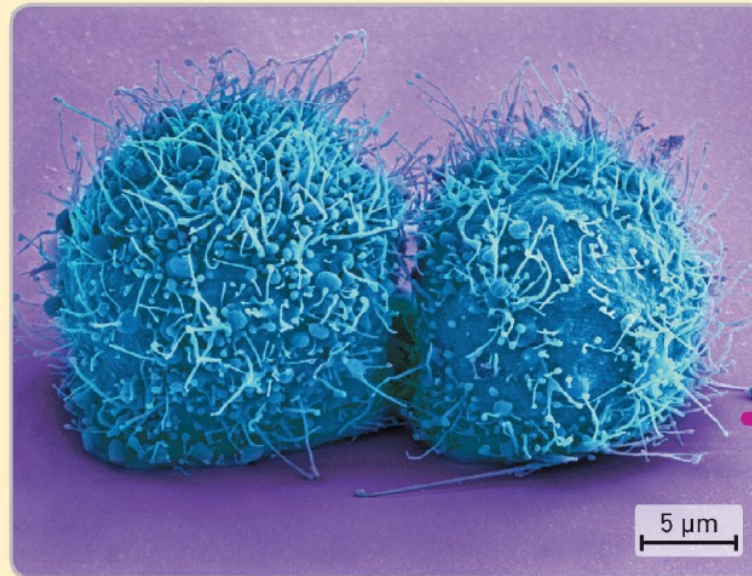
# Propriétés des cellules cancéreuses

## 1 CARACTÉRISER les cellules cancéreuses

Henrietta Larcks (1920-1951) consulte en 1951 à l'hôpital de Baltimore. On lui diagnostique un cancer du col de l'utérus et on prélève certaines de ses cellules cancéreuses. Contrairement aux autres cellules cultivées *in vitro* à l'époque, qui meurent rapidement, les cellules HeLa survivent et prolifèrent à une vitesse incroyable. Ces cellules sont encore, plusieurs décennies après le décès d'Henrietta Larcks, utilisées dans de nombreux laboratoires de recherche du monde entier.

*« Non seulement les cellules d'Henrietta survivaient, mais elles se développaient à une vitesse prodigieuse... Le volume des cellules filles doublait toutes les 24 heures ; elles s'empilaient par centaines sur des centaines d'autres, s'accumulaient par millions. Elles poussaient comme du chiendent. Tant qu'elles étaient nourries et maintenues au chaud, les cellules cancéreuses d'Henrietta semblaient impossibles à arrêter. »*

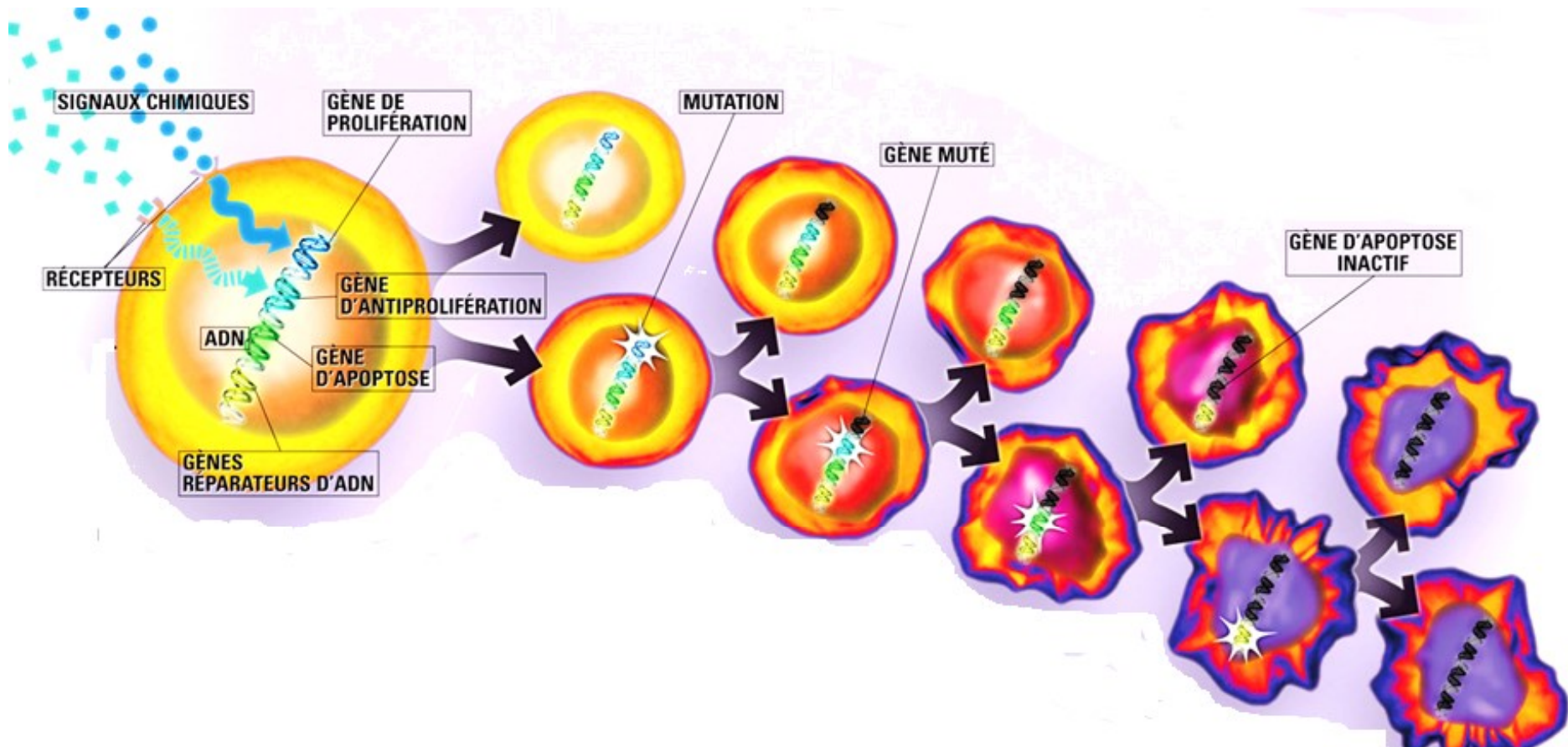
Source : extrait de *La vie immortelle de Henrietta Lacks*, R. Skloot.



Cellules HeLa qui viennent de se diviser (MEB).



# Apparition de cellules cancéreuses



Suite aux mutations successives, les cellules peuvent devenir cancéreuses si :

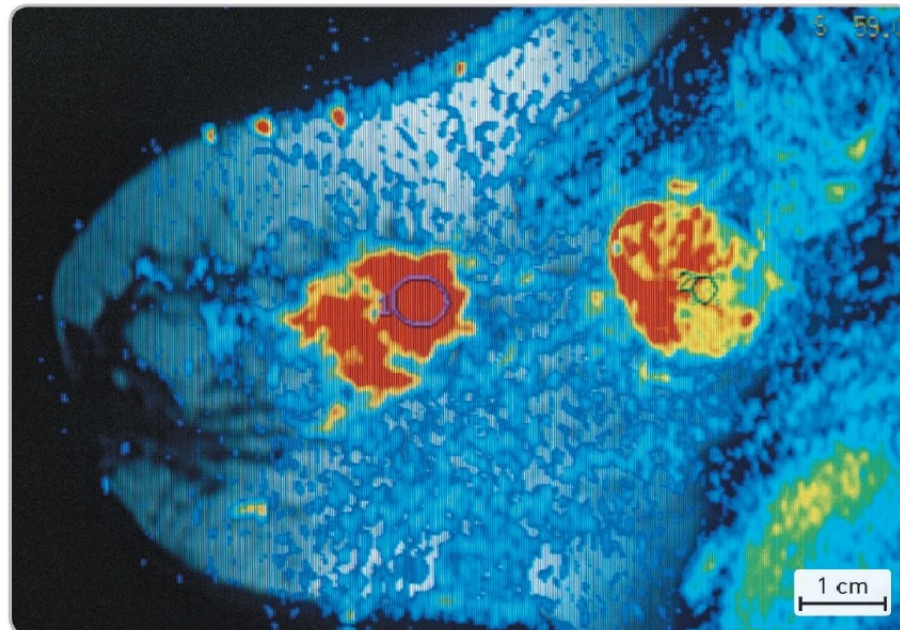
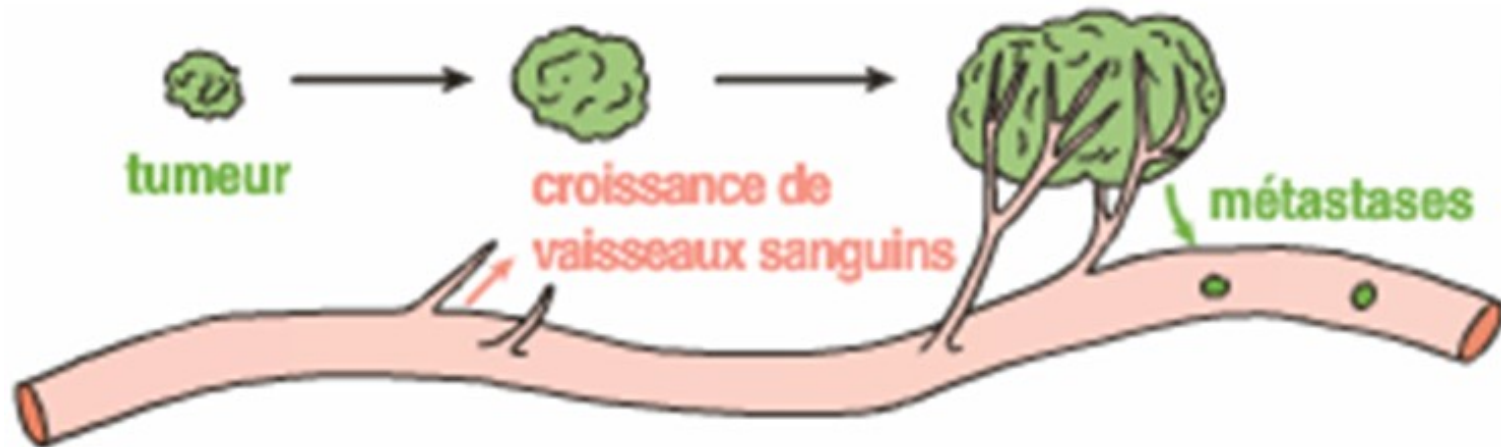
- deviennent **immortelles**
- Ne réalisent plus leur fonction -> **transformation**
- se multiplient de façon anarchique -> **prolifération**

## La formation d'une tumeur



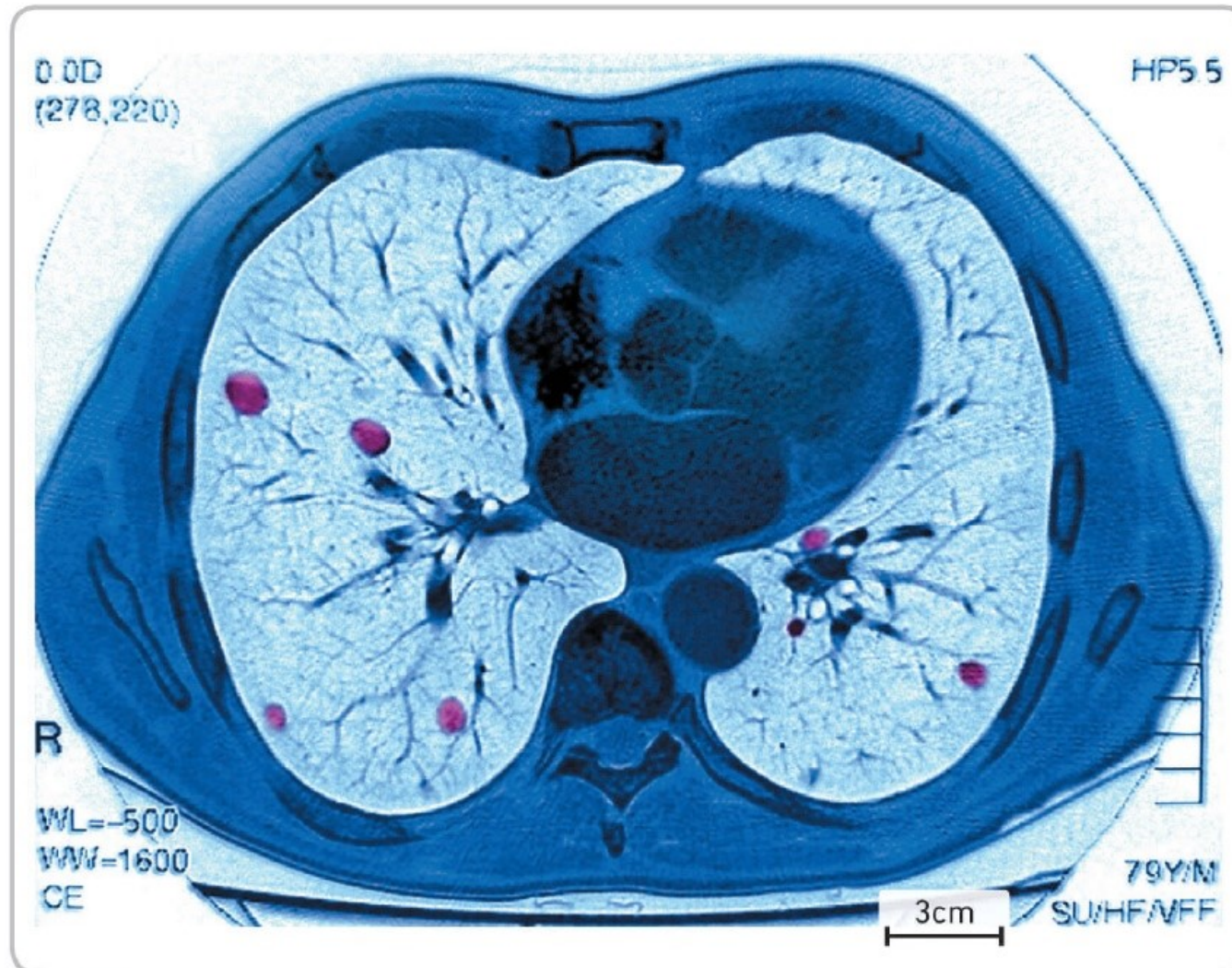
**b** Tumeur (en bleu et rose) issue de la prolifération de cellules cancéreuses dans le tissu pulmonaire (en jaune) (MEB).

# Evolution de la tumeur



**d** IRM mettant en évidence des tumeurs au sein (en rouge).  
L'IRM détecte un afflux sanguin supérieur à la normale.  
En effet, les cellules cancéreuses sécrètent des molécules  
qui dirigent vers elles des vaisseaux sanguins : c'est l'angiogenèse.

## La formation de métastases



**f** IRM révélant la présence de tumeurs secondaires, les métastases (en violet), dans les poumons.



# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

## I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

## II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

### A. La drépanocytose

### B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## III. Des maladies plurifactorielles

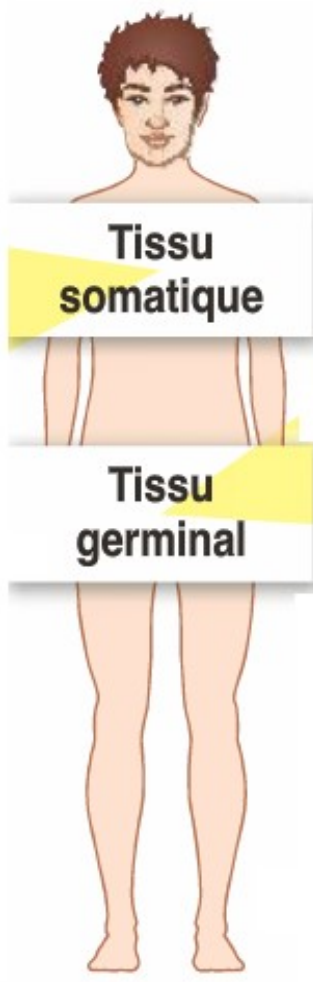
### A. Les maladies cardiovasculaires

1. L'infarctus du myocarde
2. L'origine multifactorielle de l'infarctus

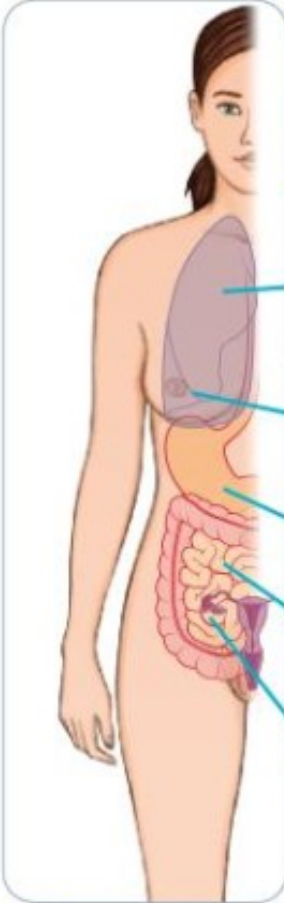
### B. Le cancer

1. La cancérisation
2. Des facteurs de risque génétiques

# cellules cancéreuses



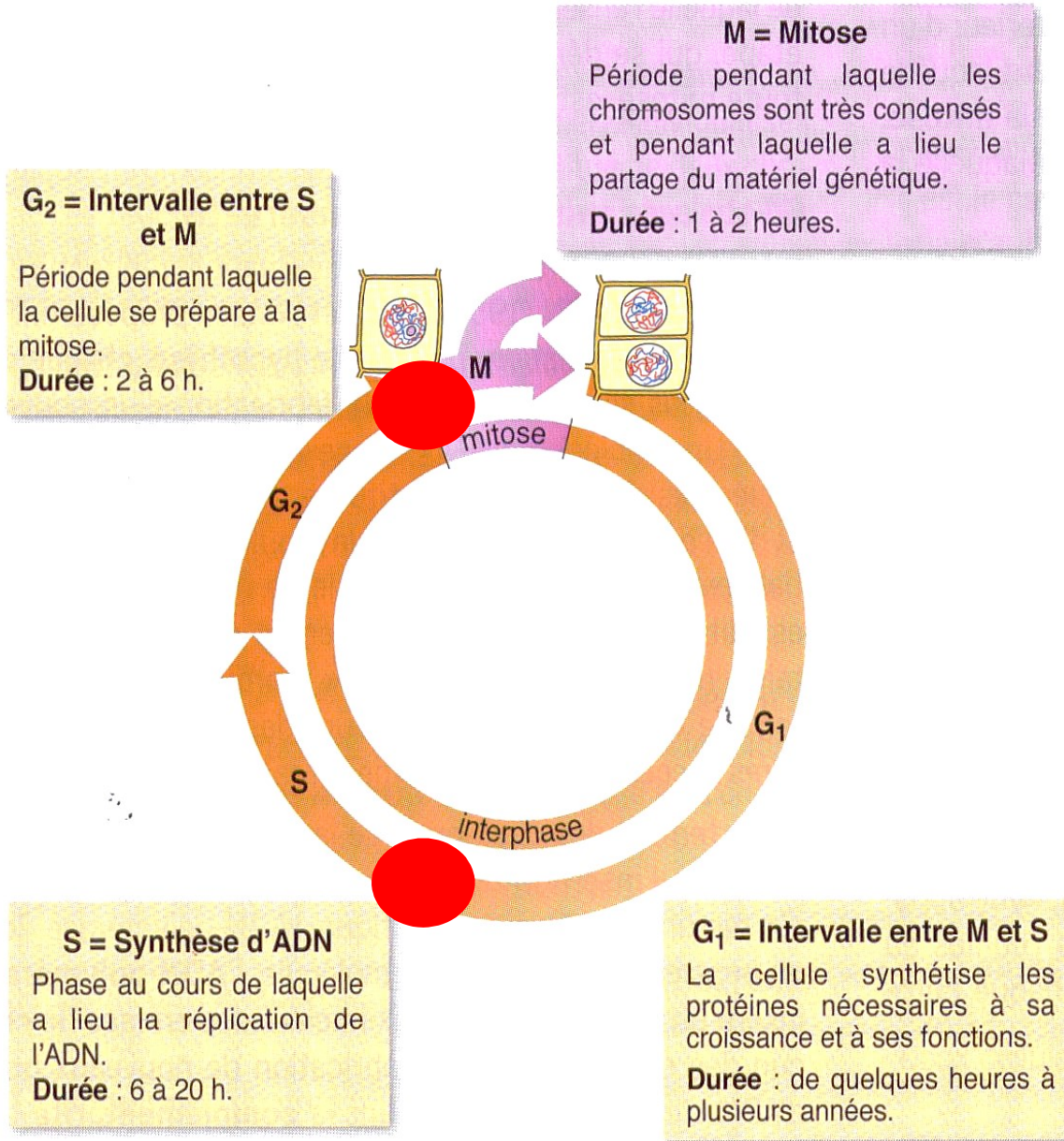
# Mutations des gènes de la P53



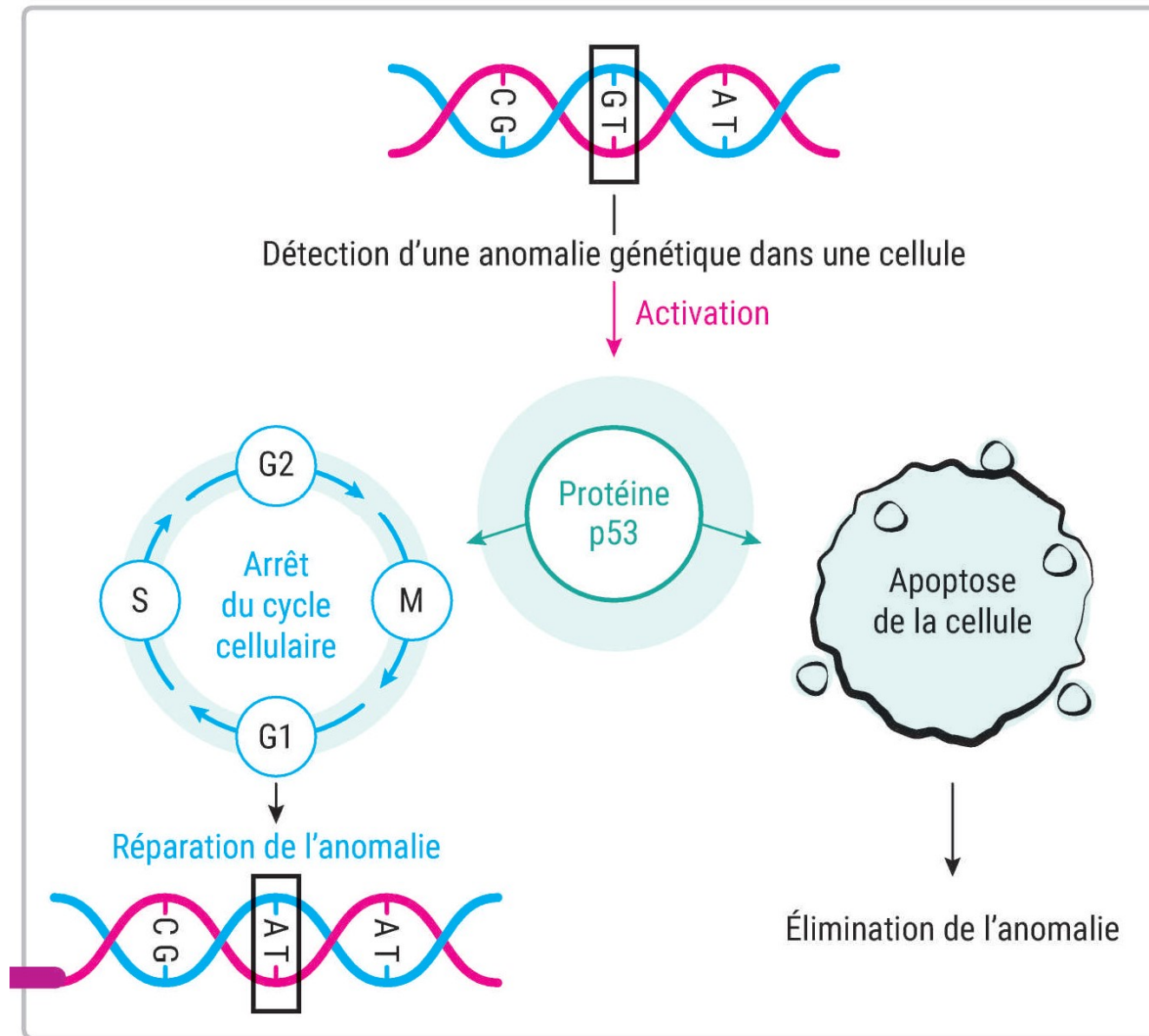
Type de cancer	Pourcentage de mutation du gène p53
Poumon	70 %
Sein	20 %
Estomac	45 %
Côlon	20 %
Ovaire	60 %

**2** Pourcentage de personnes présentant une mutation du gène p53 chez des patients atteints de divers cancers. Le gène p53 est un exemple de gène suppresseur de tumeur. Dans la plupart des cas, les patients ne souffraient pas de forme héréditaire du cancer. La protéine codée par le gène p53 provoque l'élimination de cellules dont le génome est trop endommagé par des lésions sur l'ADN (ces lésions sont souvent à l'origine de mutations).

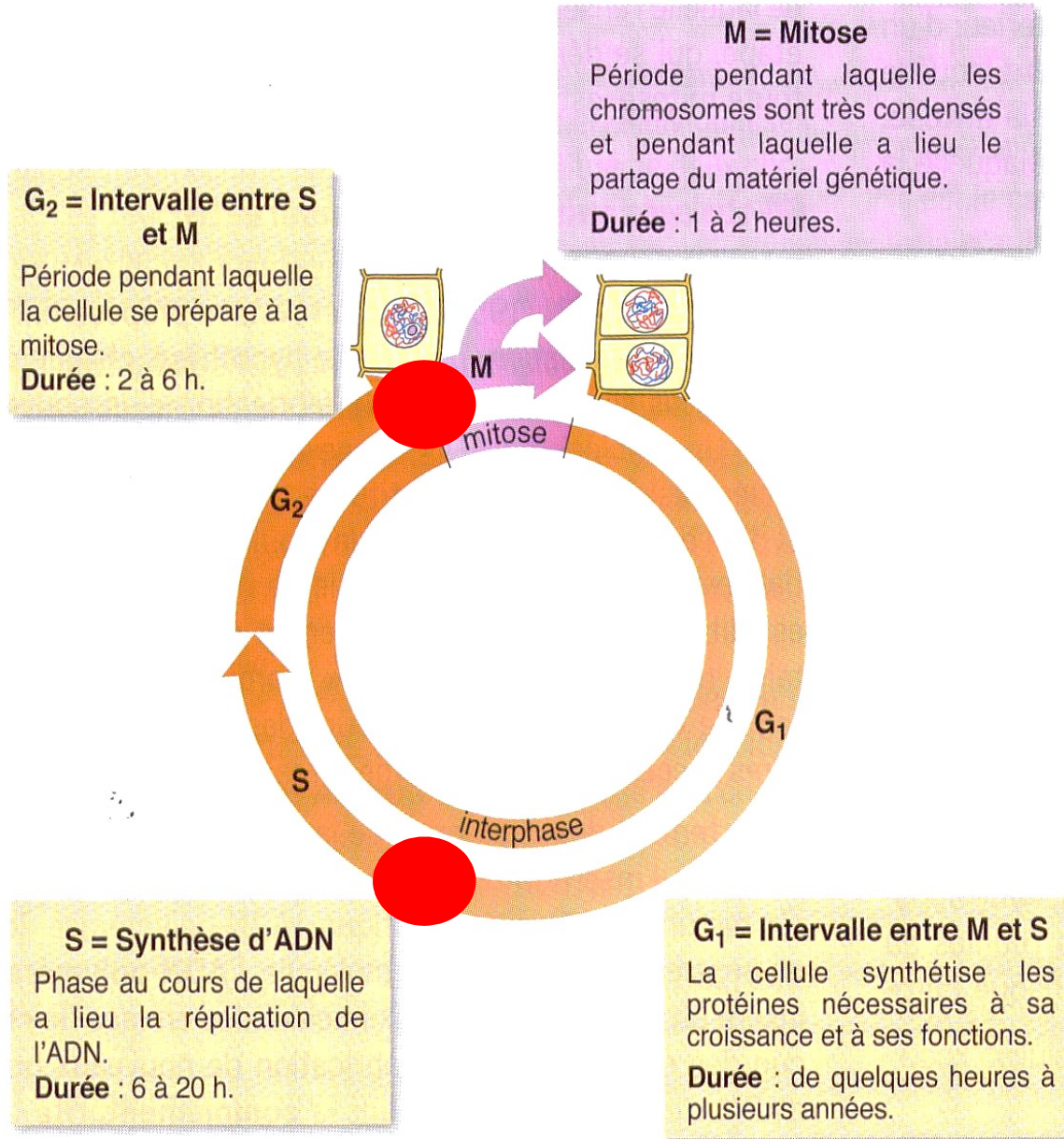
# Action de la protéine P53



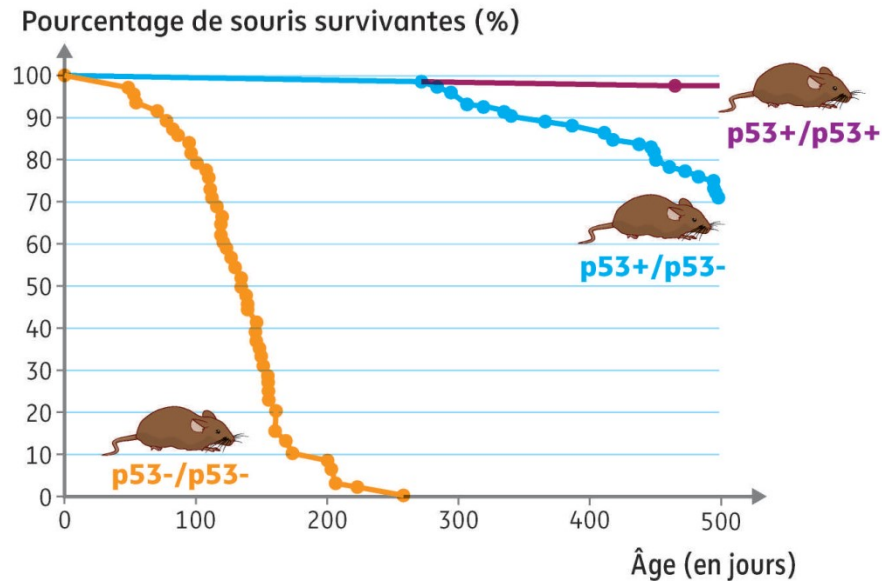
# Action de la protéine P53



# Action de la protéine P53



# Action de la protéine P53



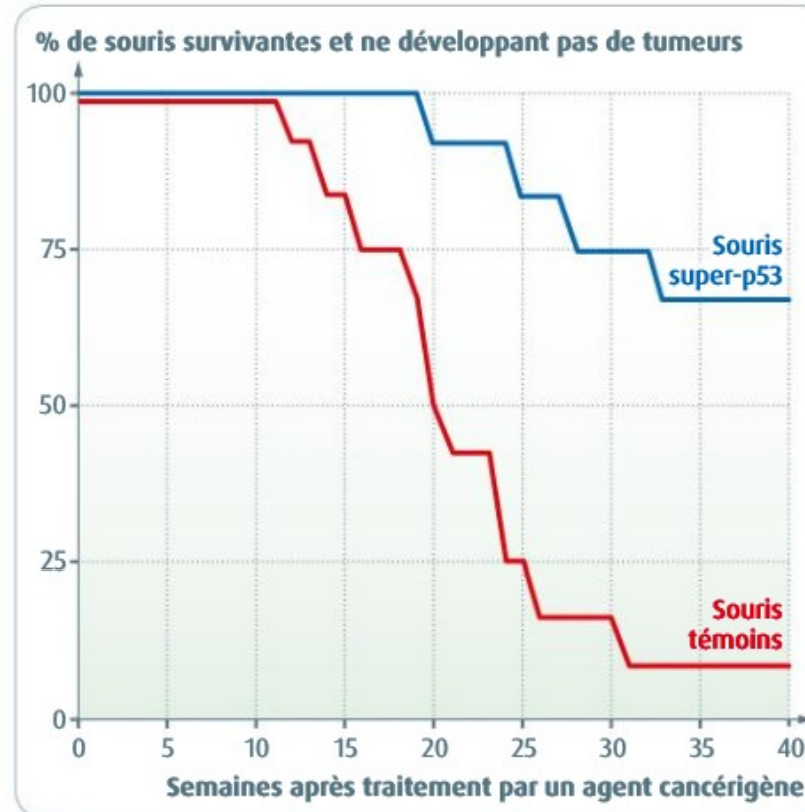
- La durée de vie normale d'une souris est de 2 à 3 ans.
- L'allèle p53+ code une protéine fonctionnelle et l'allèle p53- est un allèle muté codant une protéine non fonctionnelle.
- Des tumeurs ont été observées sur la grande majorité des souris mortes pendant l'expérience.

Suivi de la mortalité chez des souris homozygotes et hétérozygotes pour le gène de la p53.

**d** Expérience réalisée chez des souris de génotype différents. Le gène de la p53 est impliqué dans plus de 50 % des cancers.

Remarque : en conditions réelles, une mutation du gène de la p53 peut survenir au cours de la vie d'un individu dans une cellule somatique ou bien un allèle muté du gène de la p53 peut être hérité d'un des deux parents.

# Action de la protéine P53



### 3 Les résultats d'une expérience de transgénèse.

Des chercheurs ont introduit dans le génome de souris une copie supplémentaire du gène p53. Ils ont ensuite étudié la sensibilité de ces souris «super-p53» à un agent cancérigène (agent connu pour augmenter la fréquence de survenue d'un cancer).



## D'autres allèles de prédisposition

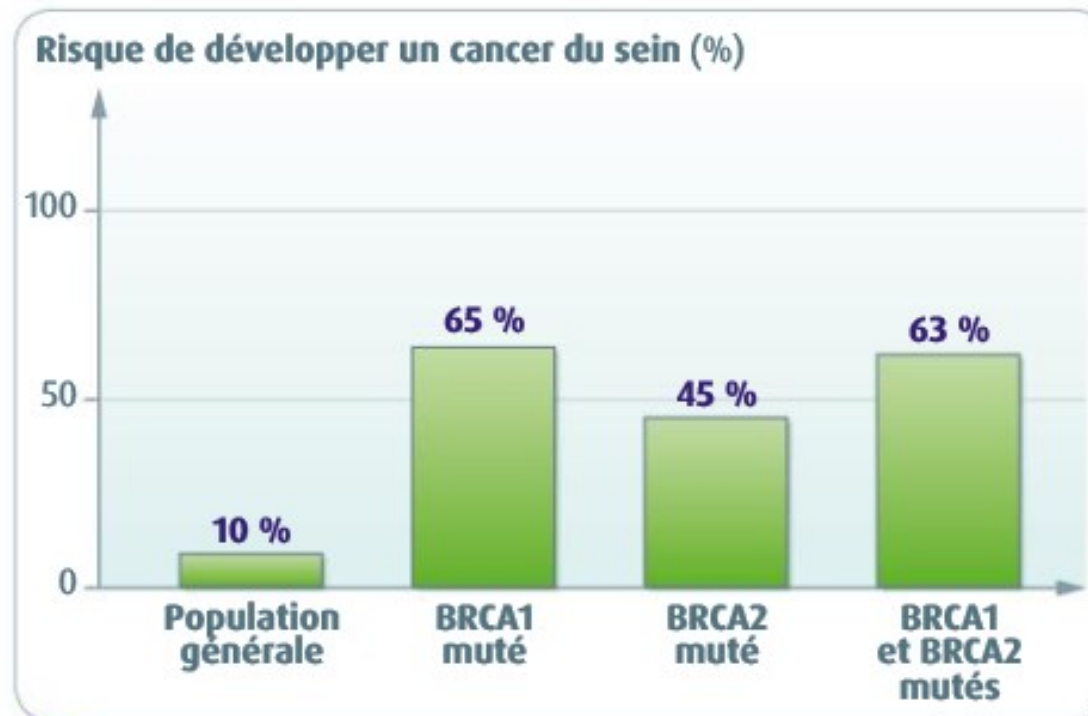


**Angelina Jolie dans *Tomb Raider*.**

En 2013, l'actrice choisit de se faire enlever les deux seins, dans l'espoir d'éviter un cancer. Porteuse d'une mutation rare, son risque d'avoir un cancer du sein avant 70 ans était de 70 %.

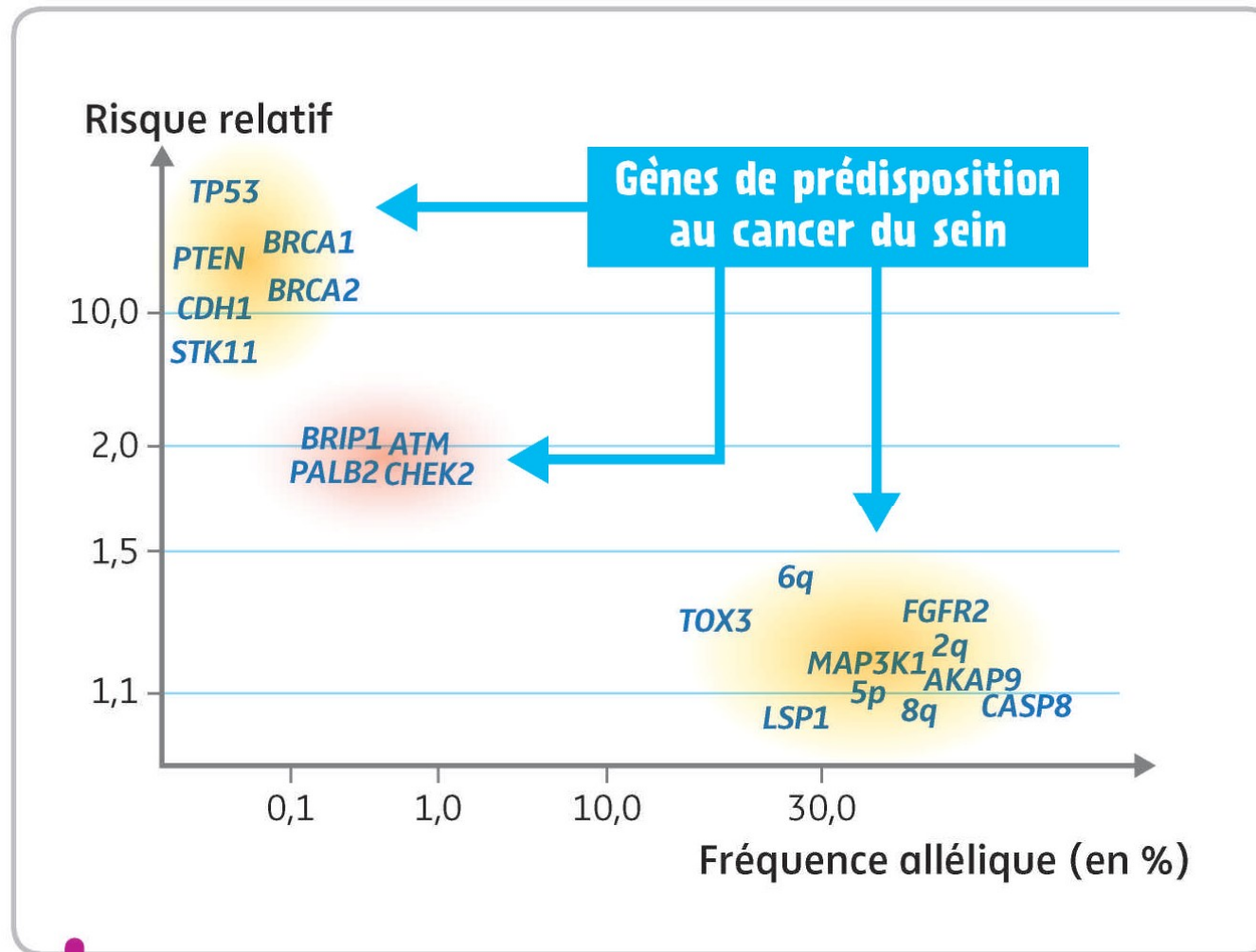
**Existe-t-il un gène du cancer ?**

## D'autres allèles de prédisposition



**6** **Risque de développer un cancer du sein associé à la mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.** Il est estimé qu'entre 5 et 10 % des cancers du sein seraient d'origine génétique et donc héréditaires. Tout le monde possède des gènes BRCA1 et BRCA2. Ils sont impliqués dans la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence d'une mutation dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein : on parle de prédisposition génétique.

## D'autres allèles de prédisposition



Risque relatif de développer un cancer du sein chez les porteuses d'une mutation de ces gènes par rapport à une femme qui n'en est pas porteuse.

En abscisses, la fréquence de ces gènes mutés dans la population.

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

I. Détermination de la composante génétique d'une maladie

II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose

A. La drépanocytose

B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

**III. Des maladies plurifactorielles**

**A. Les maladies cardiovasculaires**

1. L'infarctus du myocarde

2. L'origine multifactorielle de l'infarctus

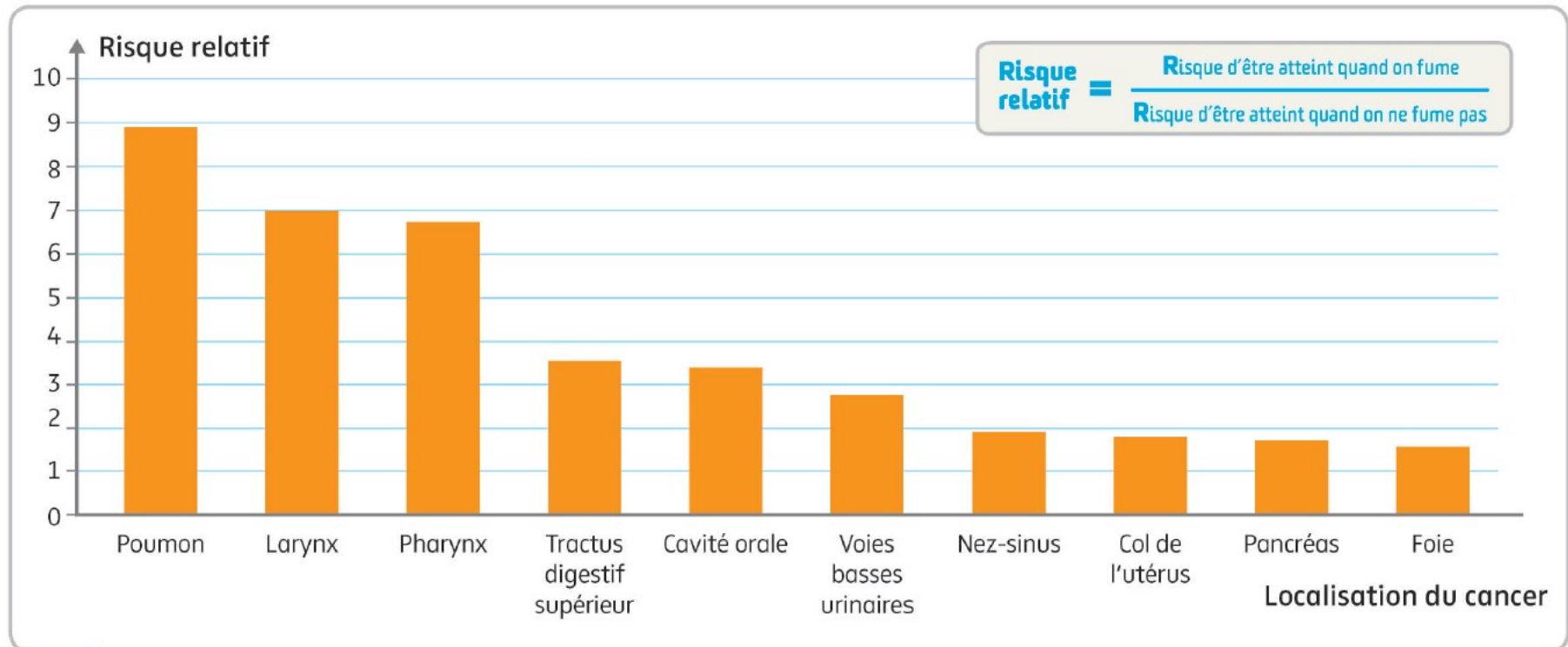
**B. Le cancer**

1. La cancérisation

2. Des facteurs de risque génétiques

3. Des facteurs de risque environnementaux

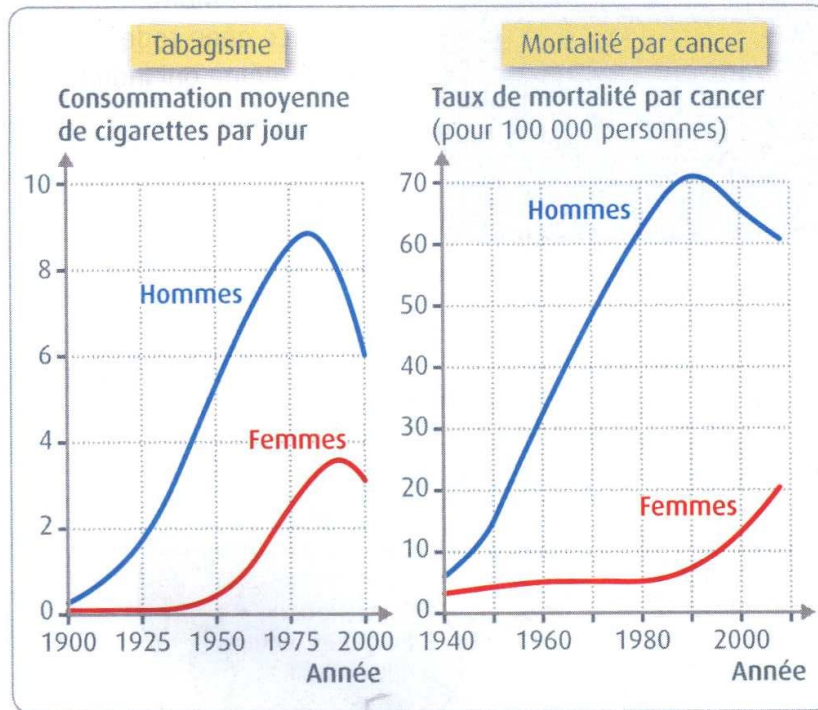
# Effet des facteurs chimiques : le tabac



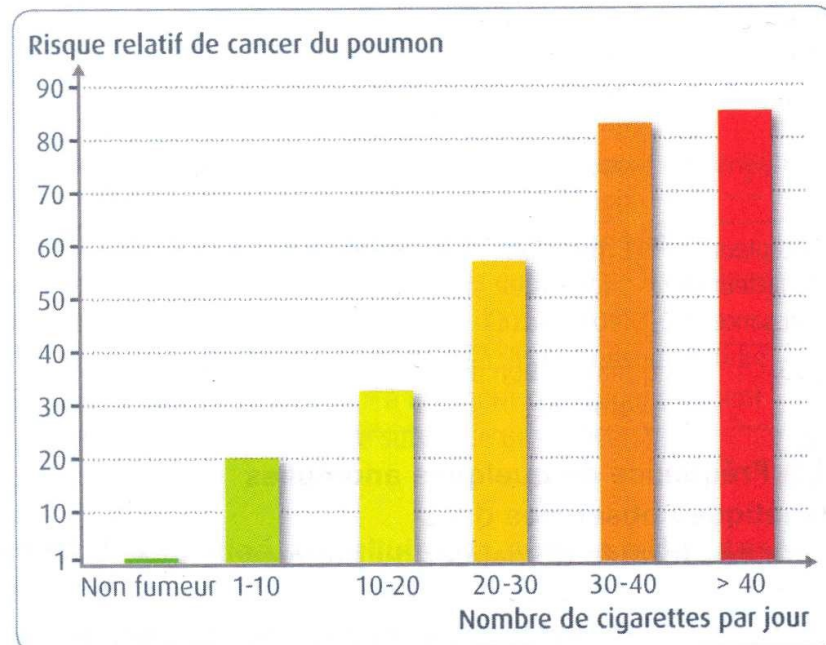
**a** Risque relatif de développer un cancer quand on est fumeur, par rapport à un non fumeur, selon la localisation du cancer.

Le risque relatif est ici calculé dans une cohorte de fumeurs, sans tenir compte du niveau de tabagisme.

# Effet des facteurs chimiques : le tabac



**1** Évolution de la consommation journalière de cigarettes et de la mortalité par cancer du poumon chez les hommes et les femmes en France. En 2005, 30 651 cancers du poumon ont été diagnostiqués et 26 624 personnes sont décédées des suites de cette maladie. L'incidence de ce cancer est en net recul chez les hommes, mais augmente de 5,1 % par an chez les femmes.



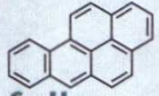
**2** Relation entre le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et le risque relatif de développer un cancer du poumon.




# Effet des facteurs chimiques : le tabac

## Fiche toxicologique du benzopyrène


C20H12



T - Toxique



H - Irritant pour l'environnement



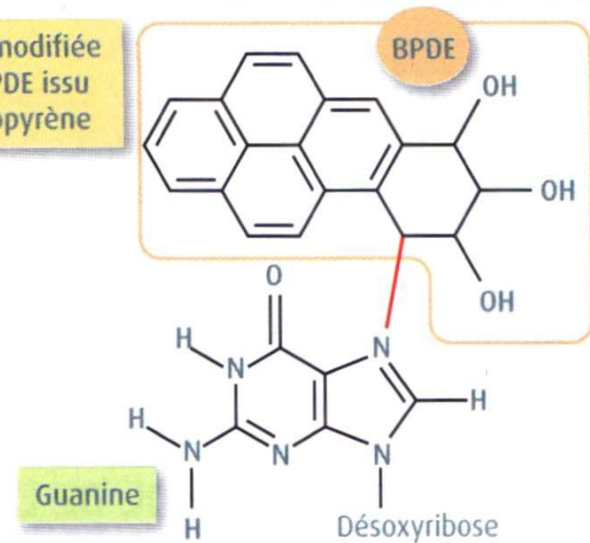
**BENZO[a]PYRÈNE**

R 45 - Peut causer le cancer.  
R 46 - Peut causer des altérations génétiques héréditaires.

## Guanine



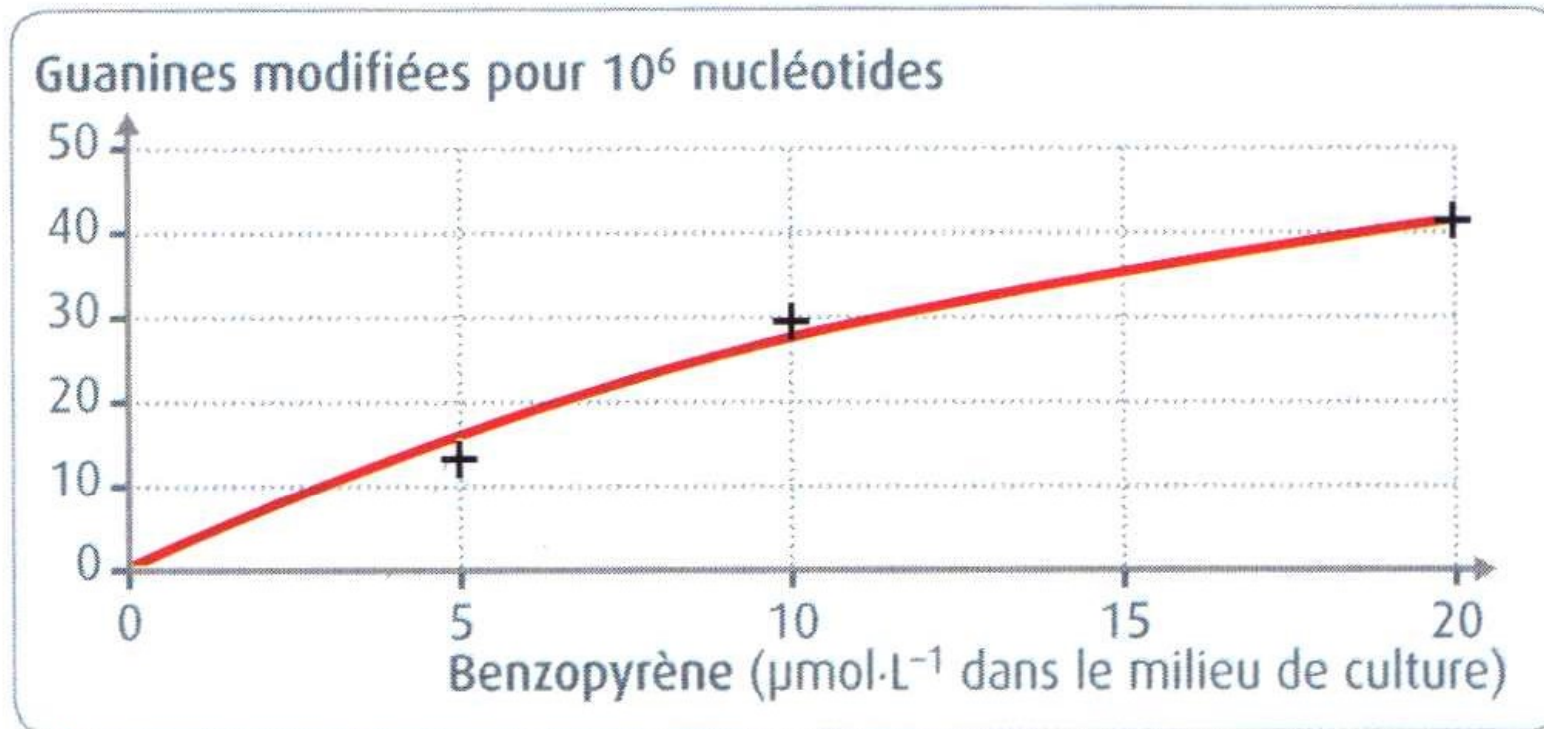
## Guanine modifiée par le BPDE issu du benzopyrène



### 5 Un composé de la fumée du tabac : le benzopyrène.

Dans les cellules, il est transformé en un composé très réactif, le BPDE, qui peut réagir avec la guanine de l'ADN. La guanine ainsi modifiée s'apparie non plus avec une cytosine, mais avec une adénine.

## Effet des facteurs chimiques : le tabac

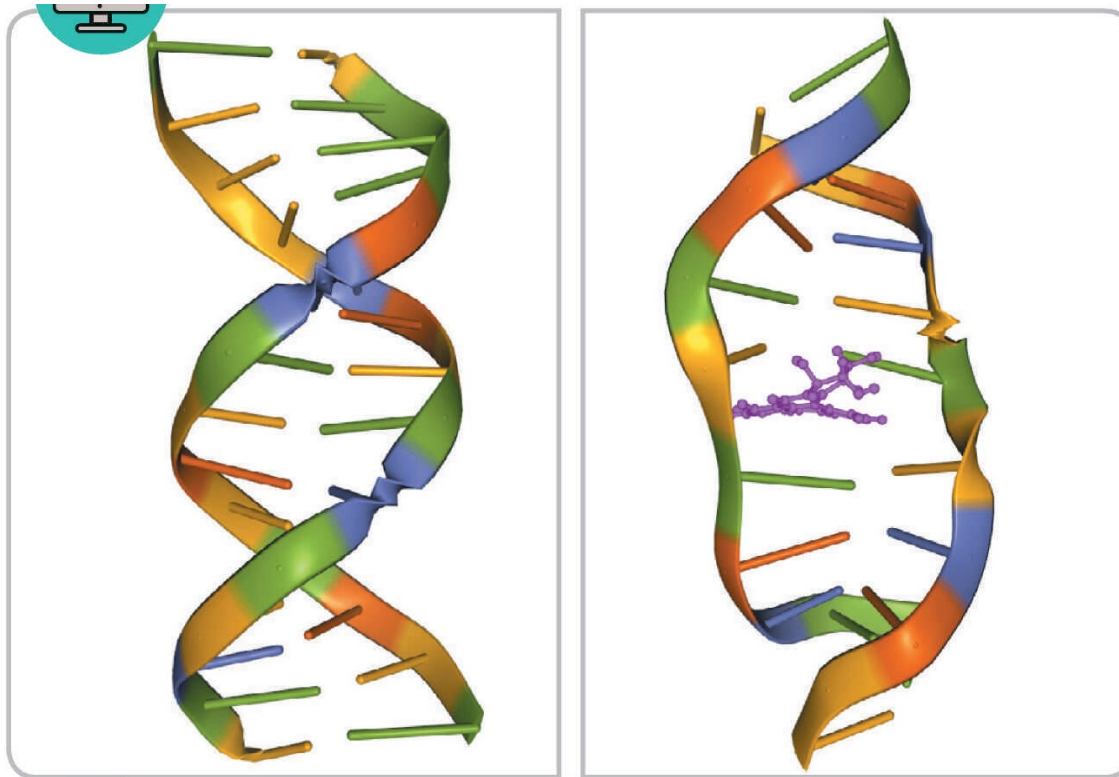


**7**

**Proportion de guanines modifiées par le BPDE dans des cellules en culture après 24 heures d'exposition à des doses croissantes de benzopyrène.**



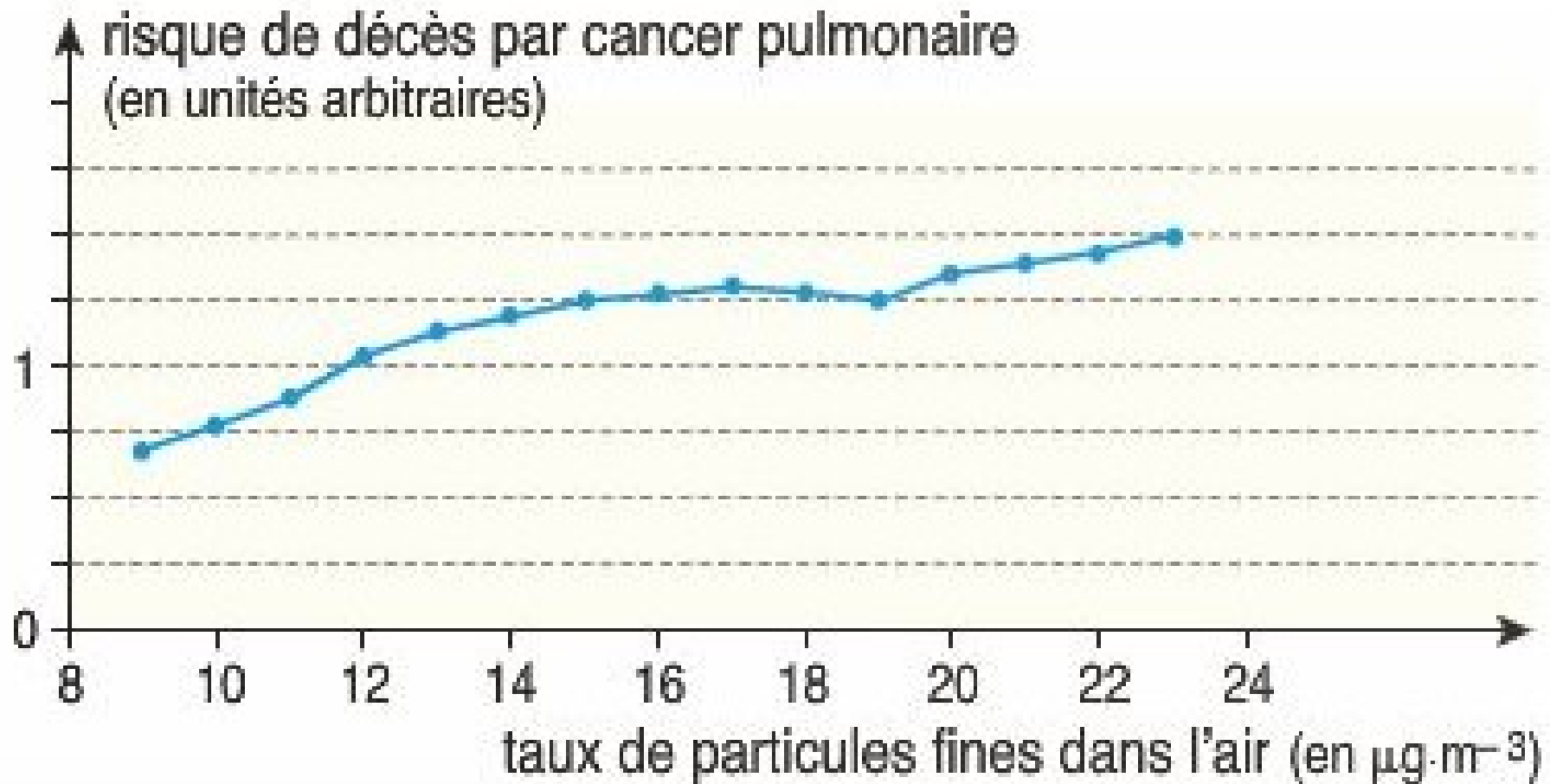
## Effet des facteurs chimiques : le tabac



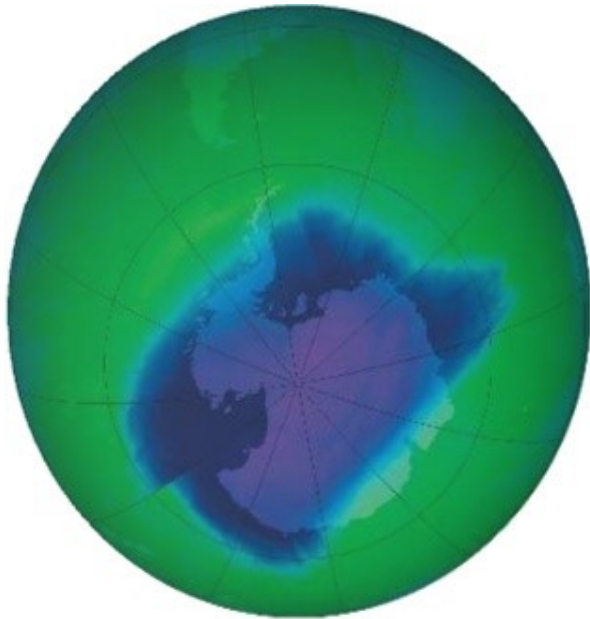
**c** Modèles de fragment d'ADN normal (à gauche) et en cours de mutation (à droite).

En violet, un composé issu de la transformation d'un hydrocarbure provenant de la fumée de tabac. Ce composé se fixe de façon covalente à l'ADN et lui cause des dommages importants.

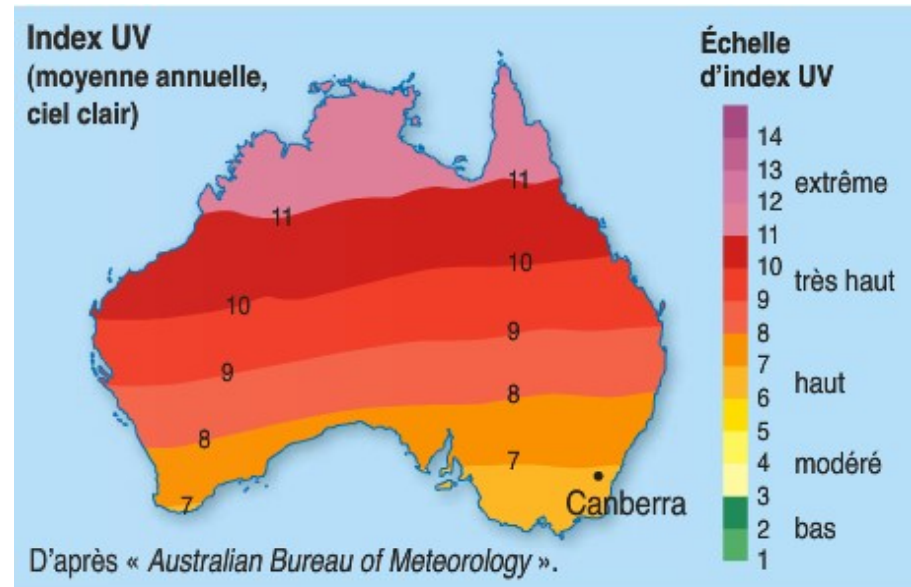
## Effet des facteurs chimiques : les particules fines de l'air



# Effet des facteurs physiques : les UV



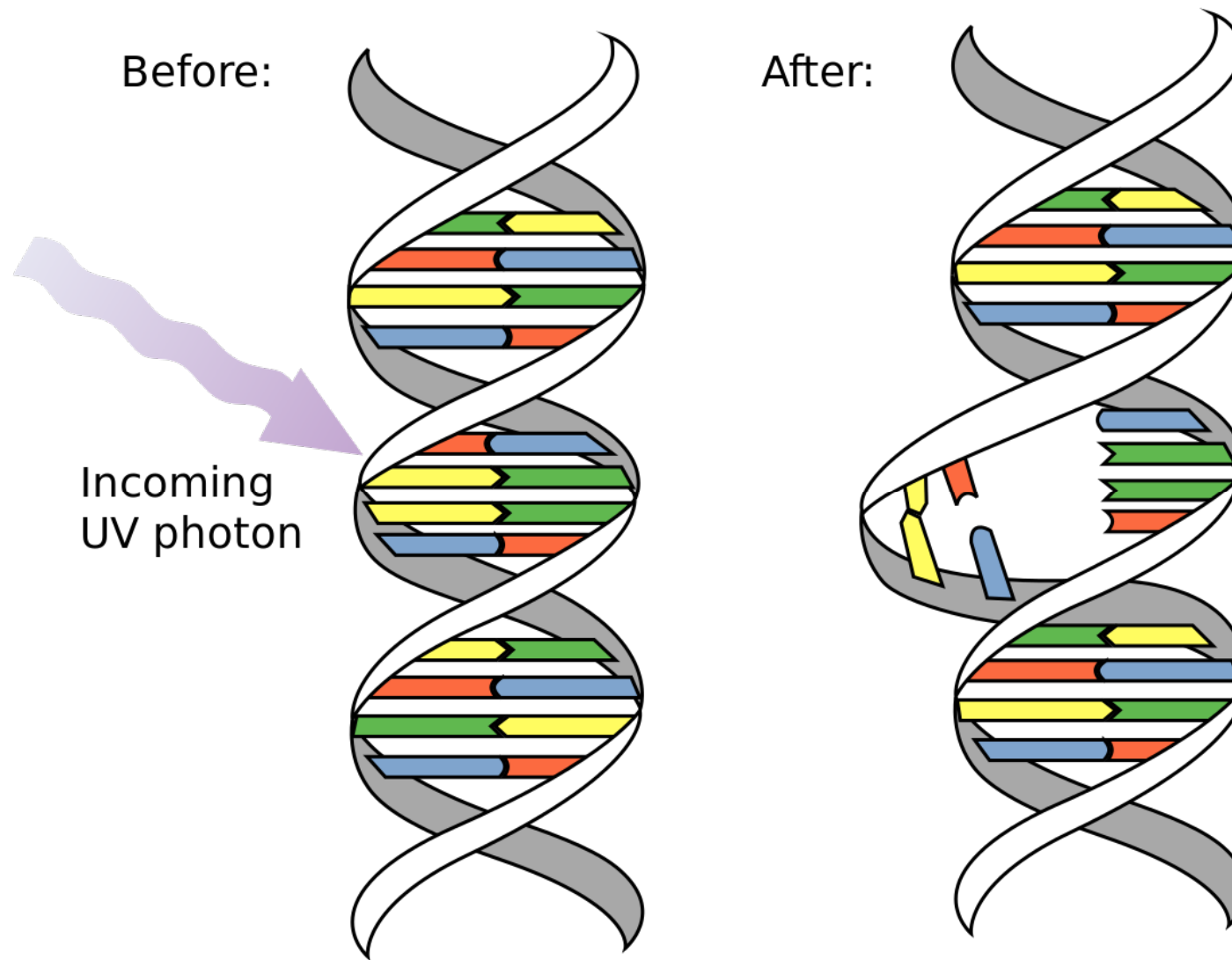
« trou » dans la couche d'ozone



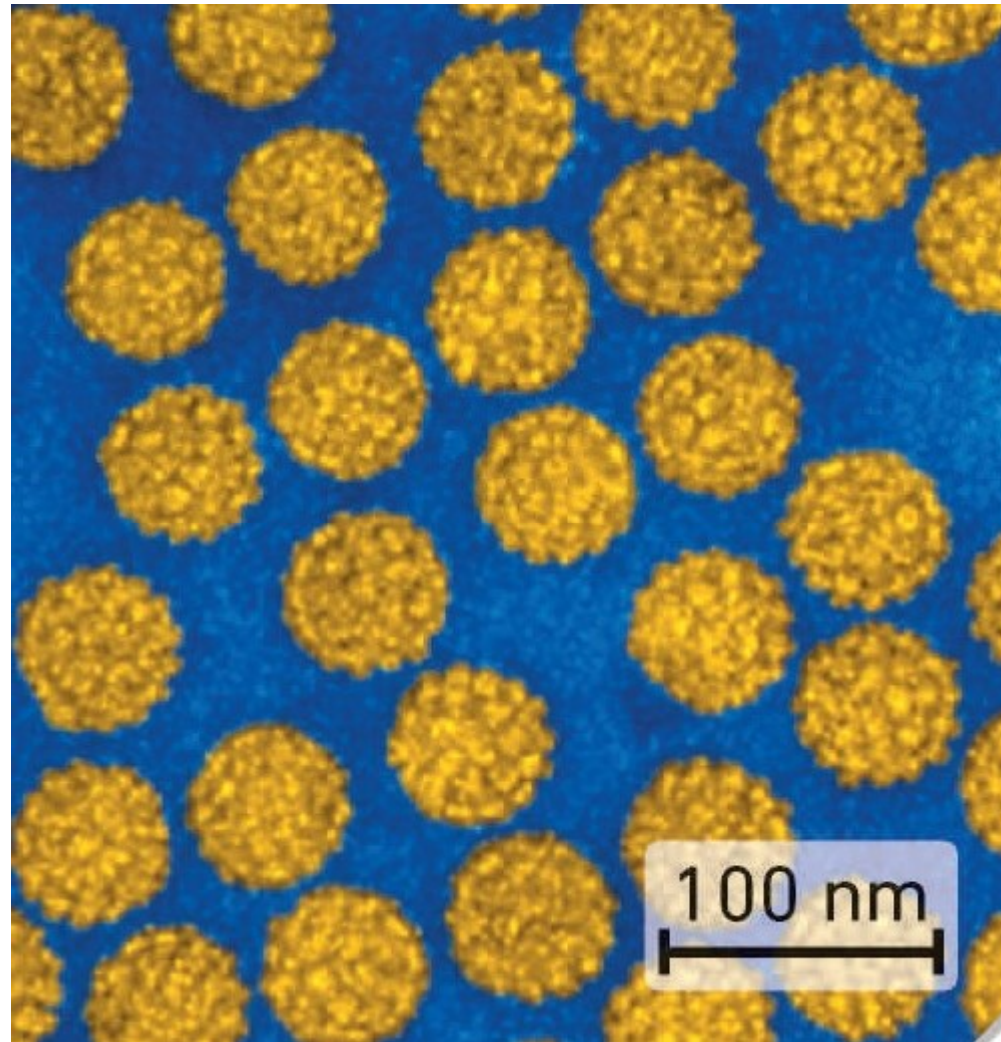
**mélanome** →



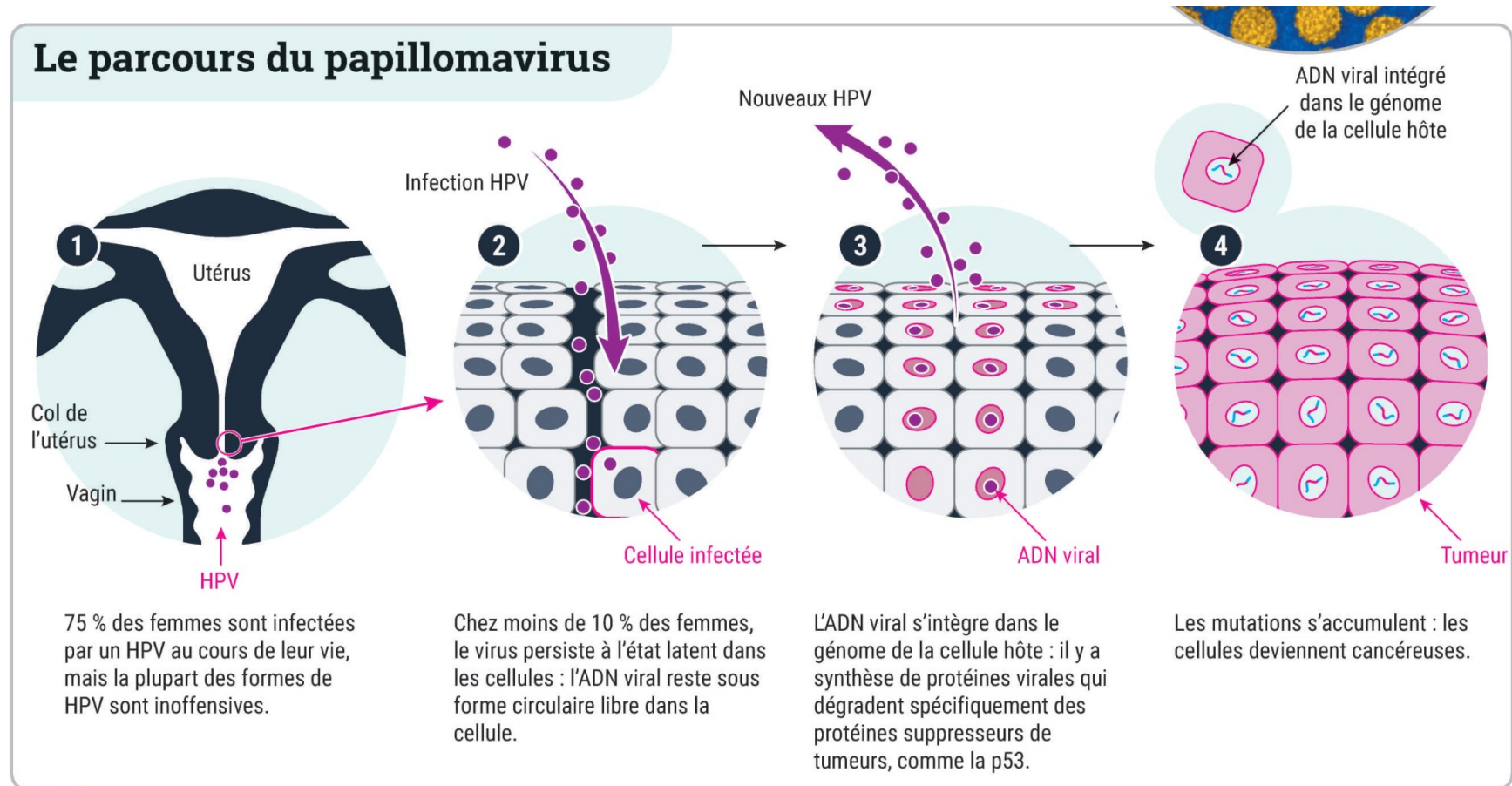
## Effet des facteurs physiques : les UV



## Effet des facteurs biologiques: le HPV



# Effet des facteurs biologiques: le HPV



### **b** De l'infection au HPV au cancer du col de l'utérus.

Ces étapes de cancérisation s'étalent généralement sur plus de 10 ans mais cela peut être beaucoup plus rapide.

# Chapitre 1 : Patrimoine génétique et santé

- I. Détermination de la composante génétique d'une maladie
- II. Des maladies génétiques : l'exemple de la drépanocytose
  - A. La drépanocytose
  - B. Soigner des maladies génétiques : traitements actuels et espoir de la thérapie génique

## III. Des maladies plurifactorielles

### A. Les maladies cardiovasculaires

- 1. L'infarctus du myocarde
- 2. L'origine multifactorielle de l'infarctus

### B. Le cancer

- 1. La cancérisation
- 2. Des facteurs de risque génétiques
- 3. Des facteurs de risque environnementaux
- 4. La lutte contre le cancer

# La prévention contre le cancer

**NE FOUS PAS  
TA VIE EN L'AIR**  
Le tabac tue un fumeur sur deux.

**GRAND CONCOURS ANTI-TABAC!**  
Rendez-vous sur  
[www.nefouspastavieenlair.lu](http://www.nefouspastavieenlair.lu)  
et vous serez peut-être le concepteur de l'affiche et du slogan de la prochaine campagne du Ministère de la Santé et l'heureux gagnant d'un iMac 20 pouces!

LE GOUVERNEMENT  
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG  
MINISTRE DE LA SANTÉ  
DIRECTION DE LA PRÉVENTION ÉPIDÉMIOLOGIE ET SÉCURITÉ

**Contre la Toast Attitude**  
un peu de crème solaire ne suffit pas...

**soleil : mode d'emploi**

- Éviter le soleil de 12h à 16h
- Recherchez l'ombre
- Couvrez-vous
- Renouvelez souvent
- Peaux jeunes - peaux fragiles

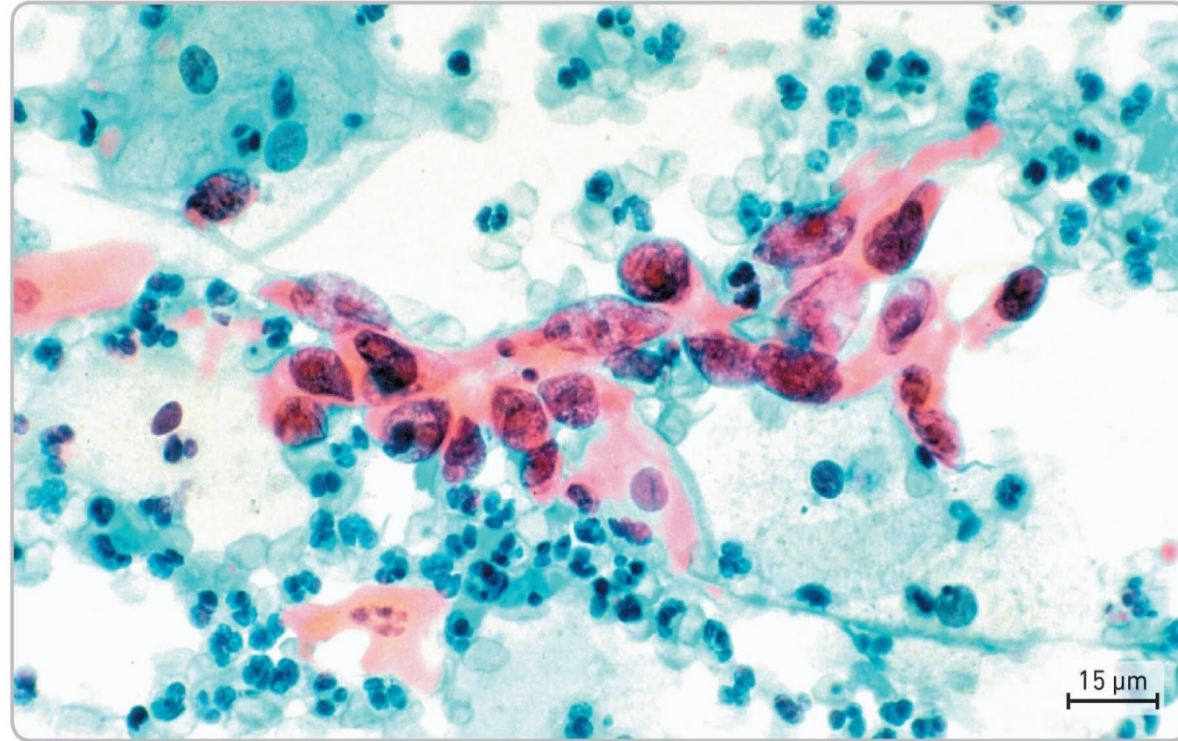
INSTITUT NATIONAL DU CANCER  
UNION NATIONALE  
MAYO 2008



## Vaccin et dépistage



**c** Jeune fille lisant la notice du vaccin contre le HPV. Effectuée avant le début de la vie sexuelle, cette vaccination est efficace à 100 % contre les lésions précancéreuses provoquées par les formes de HPV à plus haut risque.



**d** Frottis cervical montrant des cellules précancéreuses (en rose) parmi des cellules saines (en bleu). Au cours d'un frottis, le gynécologue prélève des cellules cervicales qui seront observées au microscope. D'éventuelles lésions précancéreuses peuvent être détruites au laser ou par ablation d'une petite partie du col de l'utérus. Plus ces gestes sont pratiqués précocement, plus ils sont efficaces. C'est pourquoi le frottis est conseillé tous les 3 ans, chez les sujets vaccinés ou non. Ces gestes peuvent néanmoins avoir des effets secondaires et augmenter le risque de fausse couche en cas de grossesse ultérieure, par exemple.

# Chimiothérapie et radiothérapie



L'apparition d'un cancer est donc **multifactorielle** (elle dépend de facteurs génétiques **et** environnementaux). S'il n'est pas possible de jouer sur les facteurs génétiques, on peut bien souvent empêcher l'action des facteurs environnementaux en modifiant ses habitudes de vie (ne pas fumer, utiliser des préservatifs, ne pas s'exposer au soleil sans protection, se faire vacciner contre certains virus...). De plus participer au **dépistage des cancers** est très important puisqu'un cancer dépisté précocement a beaucoup plus de chance d'être soigné.

En cas de cancer déclaré, on peut procéder chirurgicalement à **l'ablation de la tumeur** et utiliser en cas de métastases la **radiothérapie** et la **chimiothérapie**. Ces techniques médicales peuvent avoir des effets secondaires et n'éliminent pas forcément toutes les cellules cancéreuses, il existe alors un risque de récurrence.